

# Új eljárások fejlesztése 1,2,3-triazolok szintézisére

doktori értekezés

**Lőrincz Krisztián Viktor**

okleveles vegyész

Témavezetők:

Dr. Kele Péter

egyetemi adjunktus

Dr. Novák Zoltán

egyetemi adjunktus

Kémia Doktori Iskola

Vezető:

Dr. Inzelt György

egyetemi tanár

Szintetikus kémia, anyagtudomány és biomolekuláris kémia doktori program

Programvezető:

Dr. Perczel András

egyetemi tanár



Eötvös Loránd Tudományegyetem  
Kémiai Intézet

Budapest  
2011

# TARTALOMJEGYZÉK

<b>1. Irodalmi áttekintés I. – Azid-alkin kapcsolás .....</b>	<b>3</b>
1.1 A klikk-reakció fogalma .....	3
1.2 Huisgen-féle 1,3-dipoláris cikloaddíció .....	5
1.3 Rézkatalizált azid-alkin cikloaddíció (CuAAC reakció) .....	6
1.4 A rézkatalizált azid-alkin cikloaddíció tulajdonságai és a prekursorok előállítása .....	6
1.5 A rézkatalizált azid-alkin cikloaddíció alkalmazási területei .....	7
1.6 A rézkatalizált azid-alkin cikloaddíció mechanizmusa .....	8
1.7 A rézkatalizált azid-alkin cikloaddíció a gyakorlatban: rézforrások, ligandumok, bázisok .....	9
1.8 Többlépéses együst eljárások .....	11
1.9 1,5-diszubsztituált-1,2,3-triazolok előállításának lehetőségei .....	12
 <b>2. Irodalmi áttekintés II. – Palládiumkatalizált keresztkapcsolási reakciók.....</b>	<b>15</b>
2.1 Lehetséges mellékreakciók .....	17
2.2 Ligandumok .....	18
2.3 A Sonogashira-Hagihara reakció .....	19
2.4 Sonogashira reakció többlépéses szintézisekben .....	22
 <b>3. Saját eredmények.....</b>	<b>23</b>
3.1 4,5- <i>H</i> -1,2,3-triazolok és deuterált analógjaik előállítása <i>in situ</i> generált acetilénnel .....	23
3.2 4-aril-1,2,3-triazolok előállítása szekvenciális együst eljárással.....	36
 <b>4.1. Összefoglalás .....</b>	<b>47</b>
<b>4.2. Summary .....</b>	<b>49</b>
<b>5. Kísérleti rész.....</b>	<b>50</b>
<b>6. Rövidítések jegyzéke .....</b>	<b>69</b>
<b>7. Irodalomjegyzék.....</b>	<b>70</b>

## 1. Irodalmi áttekintés I. – Azid-alkin kapcsolás

### 1.1 A klikk-reakció fogalma

A klikk-reakció fogalmát Sharpless vezette be 2001-ben.<sup>1</sup> Az elnevezés olyan szelektív és megbízható reakciók jelölésére szolgál, melyek kisebb építőegységek összekapcsolásával vezetnek a kívánt célvegyületekhez. A nagy molekulák kisebb egységekből történő felépítése a természetben előforduló szerves vegyületek bioszintézisének elvét követi. A klikk-reakciók jelentőségét az adja, hogy általuk nagyszámú, egymáshoz hasonló szerkezetű vegyületet tartalmazó vegyülettárak állíthatók elő gyorsan és költséghatékonyan, ami megkönnyíti új, a kívánt tulajdonságokkal rendelkező vegyületek, elsősorban potenciális gyógyszerhatóanyagok azonosítását és fejlesztését.

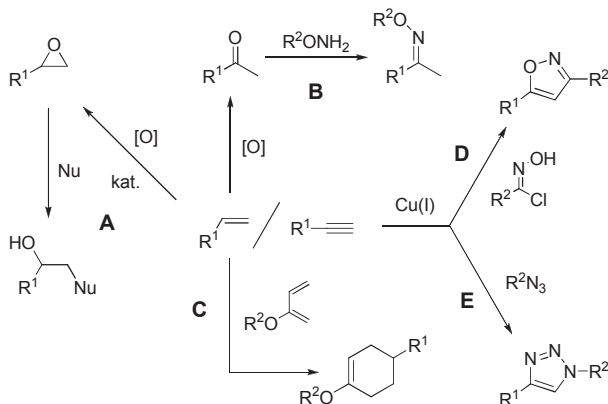
A klikk-reakcióknak a következő, a preparatív kémiai gyakorlat szempontjából fontos követelményeknek kell megfelelniük:

1. modularitás
2. a szubsztrátok széles körére való alkalmazhatóság
3. szelektivitás
4. magas hozam
5. stabil termék
6. ártalmatlan melléktermék(ek)
7. sztereospecifikus – de nem feltétlenül enantioszelektív – reakció
8. könnyen hozzáférhető kiindulási anyagok és reagensek
9. egyszerű reakciókörülmények (ideális esetben a reakció levegőre és vízre sem érzékeny)
10. oldószermentes körülmények vagy környezeti szempontból előnyös (például víz), illetve könnyen eltávolítható oldószerek alkalmazása
11. a termék könnyen izolálható és –amennyiben szükséges– egyszerű műveletekkel, például kristályosítással vagy desztillációval, de kromatográfiás eljárások nélkül tisztítható
12. magas atomhasznosulás

Érdemes megjegyezni, hogy a fenti kívánalmaknak megfelelő reakciókat rendszerint nagy termodinamikai hajtóerő ( $>20$  kcal/mol  $\approx 84$  kJ/mol) jellemzi. Az ilyen reakciókra az angol nyelvű szakirodalomban esetenként a „spring-loaded” kifejezés használatos.

Bár Sharpless és munkatársai közleményükben az új szén-heteroatom kötésekhez vezető reakciókra helyezik a hangsúlyt, ahogyan azt a következő példákban láthatjuk, olyan

szén-szén kötések kialakulásához vezető reakciók is megfelelnek a klikk-reakciók kritériumainak, mint például a Diels-Alder-reakció.



**1. ábra:** Példák klikk-reakciókra

Az 1. ábra néhány, a klikk-reakciók körébe sorolható átalakítást mutat be: epoxidok (vagy ezzel analóg módon aziridinek) gyűrűfelnyitása nukleofilekkel (**A**), karbonilvegyületek „nem aldol típusú” átalakításai (**B**), Diels-Alder-reakció (**C**). Ide sorolhatók még az ábrán feltüntetett, réz(I)-katalizálta reakciók, melyek öttagú heterociklusokat eredményeznek: terminális alkinéből oximoid-kloridokkal 3,5-diszubsztituált izoxazolok (**D**), azidokkal 1,4-diszubsztituált 1,2,3-triazolok (**E**) nyerhetők.

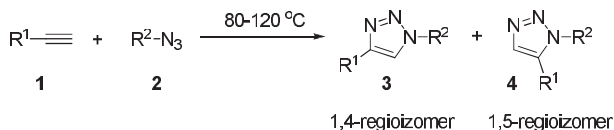
A példaként bemutatott reakciók közös jellemzője, hogy a reaktánsok legalább egyike alkénre, illetve alkinre vezethető vissza. Ez ugyan nem feltétele a klikk-reakciónak, de összhangban áll azzal, hogy a ma előállított szerves vegyületek döntő része a petrokémiai ipar termékeire vezethető vissza.

Mint láthatjuk, a klikk-reakció elnevezés számos, az egymással reagáló anyagok és végtermékek szerkezetét, illetve a reakció mechanizmusát tekintve igen különböző reakcióra alkalmazható. A szakirodalomban az elnevezés mégis szinte összeforrott a terminális alkin és azidok között lejátszódó réz(I)ionok által katalizált cikloaddíciós reakcióval (**E**).

## 1.2 Huisgen-féle 1,3-dipoláris cikloaddíció

Huisgen 1961-ben írta le a később róla elnevezett cikloaddíciós reakciót:<sup>2</sup> terminális vagy belső alkinek és azidok 1,3-dipoláris cikloaddíciós reakciójában 1,2,3-triazolok képződnek.

Belső alkinek esetén a reakció csak erősen elektronhiányos (pl. acetiléndikarbonsav dimetilészter<sup>3</sup>) és feszültgyűrűs származékokkal (pl. ciklooktinszármazékok<sup>4</sup>) váltható ki, így a szóba jöhető szubsztátok száma erősen korlátozott. Terminális alkinekénél (**1**) nem szükséges elektronszívó szubsztituens, de a reakció viszonylag magas hőmérsékletet (80-120 °C) igényel. Az alkalmazott reakciókörülmények között 1,4- és 1,5-diszubsztituált triazolok (**3** és **4**) keveréke keletkezik (2. ábra). Jó regioszelektivitást csak nagyobb térigényű helyettesítőt (pl. trimetilszilil-csoport<sup>5</sup>) hordozó vagy erősen elektronhiányos alkinekkel<sup>6</sup> sikerült elérni; továbbá intramolekuláris reakciók esetén, ahol a két reagáló csoport egymáshoz viszonyított helyzete kötött.<sup>7</sup> Más esetekben a két regioizomer közel egyforma mennyiségben keletkezik. A szelektivitás hiánya a modellszámítások<sup>8</sup> szerint az aktiválási energiák csekély különbségével magyarázható.



**2. ábra:** A Huisgen-féle 1,3-dipoláris cikloaddíció általános reakcióegyenlete terminális alkinek reakciója esetén

A termikus aktiválással kiváltott reakció gyakorlati alkalmazása szempontjából komoly hátrány, hogy nem egységes termék, hanem két, hasonló fizikai tulajdonságokkal rendelkező anyag keveréke keletkezik. Az izomerek szétválasztása, amennyiben ez szükséges, kromatográfias módszerekkel történhet. A fentiek alapján a termikus Huisgen-féle 1,3-dipoláris cikloaddíció több szempontból sem felel meg a klikk-reakciókkal szemben támasztott követelményeknek, hiszen nem szelektív, az izomerek szétválasztása nehézkes és a szelektivitás hiányából adódóan az egyes regioizomerekre vonatkozó hozam alacsony.

### 1.3 Réz(I)katalizált azid-alkin cikloaddíció (CuAAC reakció)

Az azidokból és alkinekből kiinduló triazolszintézis területén a kétezres évek elején következett be áttörés. Sharpless és Meldal közel egyidőben, egymástól függetlenül megjelent munkáikban<sup>9,10</sup> arról számoltak be, hogy réz(I)ionok jelenlétében már szobahőmérsékleten is végbemegy a cikloaddíciós reakció. Külön kiemelendő, hogy az ilyen módon kivitelezett reakció kizárólag 1,4-diszubsztituált triazolokat eredményez. A nem katalizált, termikus reakcióval ellentétben a rézkatalizált reakció regio szelektivitása kiváló, az 1,4-regioizomer keletkezése hét nagyságrenddel gyorsabb katalitikus körülmények között, mint az 1,5-regioizomeré. A reakció előnyös tulajdonságainak köszönhetően az elmúlt közel egy évtizedben számos közlemény jelent meg a témában.<sup>11</sup> Fontos megjegyeznünk, hogy a réz(I)-katalizálta reakció a vizsgálatok szerint, a termikusan aktivált reakcióval ellentétben, többlépéses mechanizmust követ, ezért a Huisgen-féle cikloaddíció elnevezés helyett inkább a réz(I)katalizált azid-alkin cikloaddíció (Copper(I)-catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition, CuAAC) kifejezés használata célszerű. A reakció elterjedéséhez a kiváló regio szelektivitás mellett számos más tényező is hozzájárult.

### 1.4 A rézkatalizált azid-alkin cikloaddíció tulajdonságai és a prekursorok előállítás

A réz(I)katalizált azid-alkin kapcsolás a szerves kémia számos területén bizonyult hasznos eszköznek. Népszerűségét részben annak köszönheti, hogy a szükséges funkciós csoportok általában könnyen bevihetőek szerves vegyületekbe. Szerves azidokat rendszerint analóg szerkezetű alkil,<sup>12</sup> allil,<sup>13</sup> és benzil-halogenidekből<sup>14</sup> illetve alkoholok szulfonsavszármazékaiból (tozilát,<sup>15</sup> mezilát<sup>16</sup>) állítanak elő nátriumazid segítségével. További megoldás lehet szerves azidok szintézisére oxiránok<sup>17</sup> és aziridinek<sup>18</sup> gyűrűfelfnyitása nátriumaziddal, mint nukleofillel. Enantiomertiszta kiindulási anyagokat alkalmazva lehetőség nyílik királis azidok és ezeken keresztül királis helyettesítőket hordozó triazolszármazékok előállítására is.<sup>19</sup> Aromás azidok a megfelelő aromás aminokból<sup>20</sup> (diazóniumsókon keresztül), illetve halogenidekből<sup>21</sup> nyerhetők, de találunk eljárást boronsavakból<sup>22</sup> kiinduló szintézisekre is.

A terminális alkinrészlet kialakításának gyakori módja szabad hidroxil-<sup>23</sup> és aminocsoportok<sup>24</sup> propargilezése. Esetenként hosszabb szénláncú reagenseket is használnak, így nem csupán a funkciós csoport bevitele, hanem az összekapcsolni kívánt molekularészletek közötti távtartó egység kialakítása is megoldható egyidejűleg. Aromás

gyűrűk alkinrészlettel való funkcionálzásának elterjedt módja a Sonogashira reakció, mellyel a dolgozat következő fejezete foglalkozik részletesebben. Az azid és alkin funkciós csoportok előnye, hogy viszonylag inerte és számos más funkciós csoport jelenlétében is szelektíven reagálnak egymással. Ezen csoportok a természetben nem (azid), vagy csak ritkán (terminális alkin) fordulnak elő, így csekély az esélye, hogy biológiai alkalmazásoknál más, azonos funkciós csoportot hordozó vegülettel lépjenek reakcióba, mint a célvegyület. A reakció végrehajtásához általában nem szükséges inert atmoszféra alkalmazása, ha a katalitikusan aktív rézkomplex kellően stabil. A szakirodalomban gyakran hangsúlyozzák, hogy a levegő kizárására semmilyen óvintézkedést nem tettek. A CuAAC reakció vízre sem érzékeny, a víz akár oldószerként is használható és a reakció széles pH tartományban<sup>8</sup> végbemegy. Az eljárás további előnye, hogy enyhe körülmények között, rendszerint szobahőmérsékleten végrehajtható, ami a reakció *in vivo* alkalmazását, például élő sejtek jelölését is lehetővé teszi. A kialakuló triazolváz kémiaiailag igen ellenálló, savas és lúgos közegben is stabil.

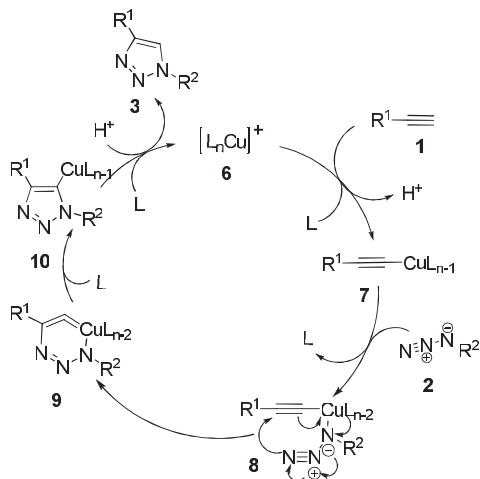
### 1.5 A rézkatalizált azid-alkin cikloaddíció alkalmazási területei

A szubsztrátok széles köre, hozzáférhetősége és az enyhe reakciókörülmények mind az anyagtudományi, mind a gyógyszerészeti kutatások körében elősegítették az azid-alkin kapcsolat elterjedését. Kisebb egységek „összeklikkelésével” oligopeptideket,<sup>25</sup> oligoszacharidokat,<sup>26</sup> dendrimereket<sup>27</sup> állítottak elő. Nemcsak polimervázak felépítésére, hanem szerves molekulák polimer hordozóhoz illetve más, megfelelően funkcionizált felületekhez (pl. nanocsövek, sejtmembránok) való kötésére is megoldást jelenthet a reakció. A közelmúltban folyadékkristályokat<sup>28</sup> állítottak elő klikk-reakció segítségével. Új gyógyszerhatóanyagok fejlesztése nagyszámú vegyület szintézisét követeli meg. A moduláris elven építkező „klikk-kémia” jelentős hatást gyakorolt e területre is.

Az 1,2,3-triazolok biológiai szempontból lényeges sajátága, hogy a merev heterociklusos váz utánozza a peptidkötés atomjainak elrendeződését.<sup>29</sup> Bár a kapcsolódó csoportok közötti távolság valamivel nagyobb, mint a peptidkötés esetében, ugyanakkor a heterociklusos váz a hidrolitikus hasításnak ellenáll. A gyűrű N2 és N3 atomjai hidrogénkötés akceptorként viselkedhetnek, továbbá a C5-höz kapcsolódó hidrogén az amidcsoport protonjához hasonlóan donorként viselkedhet hidrogénkötésben. Talán éppen a peptidkötéshez való hasonlóságnak köszönhetően, jónéhány biológiaiailag aktív triazolszármazékot sikerült azonosítani, így például találunk közöttük HIV-ellenes

hatóanyagokat,<sup>30</sup> antibakteriális szereket,<sup>31</sup> enzim inhibitorokat<sup>32</sup> és más területeken aktív anyagokat. Mivel a CuAAC reakció vizes közegben, szobahőmérsékleten is megbízhatóan működik, és az élő szervezet más folyamataival nem hat kölcsön (bioortogonális reakció<sup>33</sup>), ezért élő sejtek jelölésére, például fluoreszcens festésére, is alkalmas.

### 1.6 A CuAAC reakció mechanizmusa



3. ábra: A CuAAC reakció javasolt mechanizmusa<sup>8</sup>

A katalitikus ciklus a terminális alkin (1) reaktánsnak a katalitikusan aktív rézformához (6) történő koordinációjával indul. Kezdetben, feltehetően ligandumvesztés mellett,  $\pi$ -komplex alakul ki, mely  $\sigma$ -komplexszé (7) rendeződik át. A modellszámításokban<sup>8</sup> a valós kísérletekben oldószerként használt acetonitril illetve víz molekulái szerepeltek ligandumként. A reakciósor ezen lépése acetonitrilben (kb. 2,5 kJ/mol) enyhén endotermnek, vízben exotermnek (49,0 kJ/mol) adódott, ami összhangban áll azzal a megfigyeléssel, hogy vizes közegben a reakció jóval gyorsabban végbemegy és nem szükséges amin bázis alkalmazása sem.<sup>8</sup> A réz koordinációja az alkin pKa (propin pKa  $\approx$  25) értékét is mintegy 10 egységgel csökkenti, ami elegendő ahhoz, hogy vizes közegben is kialakuljon a réz(I)-acetilid (7). Bár elképzelhető lenne olyan mechanizmus, ahol a réz csak  $\pi$ -koordináció révén aktiválja az alkint és nem alakul ki a  $\sigma$ -komplex, az ehhez az útirányhoz tartozó aktiválási energia



(116,4 kJ/mol) a számítások szerint még a termikus reakció aktiválási energiáját (107,6 kJ/mol és 108,9 kJ/mol) is meghaladná. A modellszámítások azt mutatták, hogy közvetlen cikloaddíciót (egyidejű elektronmozgás) feltételezve a gyakorlatban megfigyelt reaktivitás nem magyarázható. A katalitikus ciklus következő lépésében az azid szén melletti nitrogénje koordinálódik a rézcentrumhoz, mely lépés egy újabb ligandum távozásával jár. Ezt követően az azid (2) széntől távoli nitrogénje támadja az alkin C2 szénatomját, hattagú réz(III) metallaciklust (9) alakítva ki. A szokatlan szerkezetű intermedier képződése endoterm folyamat, de a katalizálatlan folyamatnál számottevően kisebb aktiválási energiát igényel, ami magyarázata lehet a réz(I)katalizátorok hatására bekövetkező 7-8 nagyságrendnyi sebességnövekedésnek. A hattagú metallaciklusból gyűrűszűküléssel képződik a triazolil-réz-intermedier (10), melynek protonolízise zárja a katalitikus ciklust, létrehozva a végterméket (3). A szerzők szerint a bemutatott mechanizmusjavaslat nemcsak az 1,4-diszubsztituált triazolok (azid reakciópartner), hanem a 3,5-diszubsztituált izoxazolok (oximoil-kloridokból *in situ* képzett nitril-oxid reakciópartner) képződésének sajátosságait is jól magyarázza.

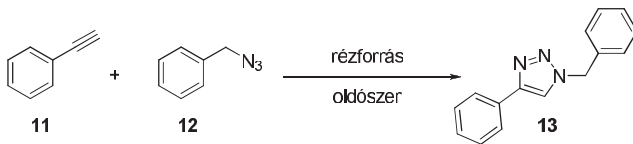
Újabb mechanizmusvizsgálatok szerint az aktív rézforma lehet többmagvú rézkomplex is.<sup>34</sup>

### 1.7 A CuAAC reakció gyakorlati kérdései: rézforrások, ligandumok, bázisok

A reakcióhoz szükséges réz(I)katalizátor bevihető különböző réz(I)sók formájában. Erre a célra leginkább réz(I)-jodidot használnak. A katalízishez szükséges réz(I)ion réz(II)-szulfát és nátrium-aszkorbát reakciójával *in situ* is előállítható. Utóbbi eljárás főleg vizes közegben lejátszódó reakciók esetében használatos. Ekkor az aszkorbát nemcsak redukálószerként szolgál, hanem enyhe feleslegben a reakcióelegyhez adva az oxidatív kapcsolási melléktermékek képződését is gátolja. További szerepe, hogy bázisként az alkin deprotonálódását is segíti, valamint koordinálja a rezet, ezáltal stabilizálva a réz(I) formát. Amennyiben a megvalósítani kívánt reakció érzékeny aszkorbátra vagy valamely belőle képződő termékre, a réz(I) forma kialakítható réz(II)ionok és elemi réz (rézforgács) szinproporciós reakciójával is.<sup>35</sup>

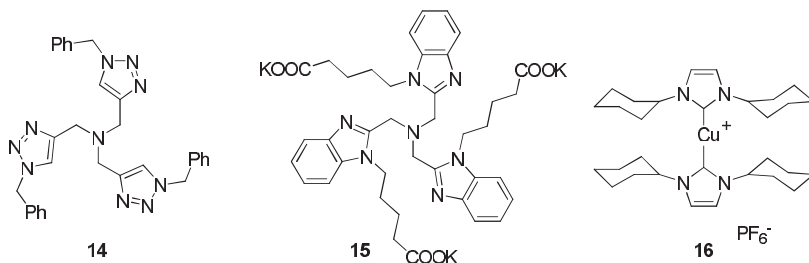
A kísérleti eredmények azt mutatják, hogy a CuAAC reakció jelentősen gyorsítható megfelelő ligandumok hozzáadásával<sup>36</sup>. Ezek egyrészt növelik a réz(I)sók oldhatóságát az alkalmazott oldószerben, másrészt szterikus és elektronikus kölcsönhatások révén stabilizálják a kialakuló köztitermékeket. Sharpless és Meldal felfedezése óta számos kutatás foglalkozik

egyre hatékonyabb ligandumok kifejlesztésével. Az egyes ligandumok összehasonlítására, tesztreakcióként, rendszerint a fenilacetilén és benzilazid reakciója szolgál.



**4. ábra:** Fenilacetilén és benzilazid reakciója

Néhány hatékony ligandumot mutat be az 5. ábra.

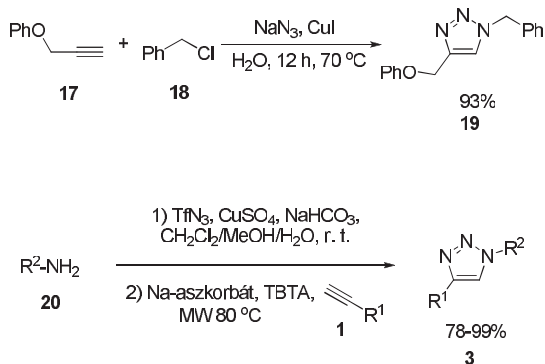


**5. ábra:** A CuAAC reakció néhány hatékony liganduma és rézforrása

A *tris*(benziltriazolilmetil)-amint (TBTA) (**14**), mely maga is klikk-reakcióval állítható elő, sikerrel használták a benzilazid-fenilacetilén tesztreakcióban.<sup>37</sup> Terc-butanol:víz oldószerkeletben 1 mol% ligandum és 1 mol%  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  jelenlétében 84% konverziót értek el. A Finn és munkatársai által 2007-ben publikált<sup>38</sup> *tris*-(2-benzimidazolilmetil)amin típusú ligandumokkal (**15**) jóval kisebb rézforrás- és katalizátormennyiség (0,05 mol%) mellett is sikerült közel teljes konverziót elérni 5 óra alatt. Nolan és munkatársai olyan réz-nitrogéntartalmú heterociklusos karbén (réz-NHC) komplexeket (**16**) állítottak elő,<sup>39</sup> melyek akár már 50 ppm mennyiségben is hatékonyak bizonyultak oldószermentes körülmények között. Bár a bemutatott katalizátorokkal igen jó eredményeket értek el, elérhetőségük és áruk korlátozza széles körben való elterjedésüket. Könnyebben hozzáférhető és hatékony alternatívát jelenthetnek réz(I)-karboxilátok trifenilfoszfano-komplexei.<sup>40</sup>

## 1.8 Töblépéses együst eljárások

Több reakciólépést egy reakcióedényben, a köztermékek izolálása nélkül végrehajtva a szintézisek időigénye és költsége csökkenthető. A CuAAC reakciók esetén gyakori a szerves azidok *in situ* előállítása nátriumazidból és a megfelelő szerves prekurból a már korábban ismertetett módszerekkel. Ily módon a szerves azidok alkalmazásának egyik hátulütője, a robbanásveszély is kiküszöbölhető. (Komolyabb instabilitással csak akkor kell számolni, ha a molekulán belüli nitrogén/szén arány nagyobb mint egy.) Az ilyen eljárások leggyakrabban a megfelelő szerves halogénvegyület *in situ* aziddá alakításán alapulnak,<sup>41</sup> de az irodalomban találunk példát aminokból kiinduló átalakításra is.<sup>42</sup>

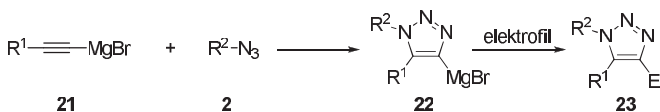


6. ábra: Triazolszármazékok szintézise *in situ* generált szerves azidokkal

## 1.9 1,5-regioizomerek előállítása

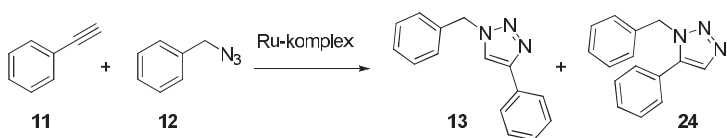
Az 1,4-diszubsztituált származékok szintézisében elért áttörés olyan módszerek kidolgozására ösztönözte a kutatókat, melyek az 1,5-diszubsztituált származékokat is hasonlóan könnyen hozzáférhetővé teszik.

Bár 1,5-diszubsztituált triazolok szintézisére több módszert is kidolgoztak (pl. foszforilidekből kiindulva),<sup>43</sup> érdemes figyelmünket az alkinszármazékokból és azidokból kiinduló, modernebb eljárásokra összpontosítanunk. Hatékony megoldást jelenthet halomagnézium-acetilidek<sup>44</sup> alkalmazása, mivel ekkor az 1,5-diszubsztituált származékok keletkezése kedvezményezett. A reakció előnye, hogy a keletkező intermediert elektrofilekkel csapdázva 1,4,5-triszubsztituált triazolok nyerhetők együst eljárással, jó hozammal. A Grignard-reagens reaktivitása miatt azonban a szubsztrátok köre korlátozott.



7. ábra: Triazolváz szintézise alkinil Grignard reagenssel és funkcionlizálása elektrofilekkel

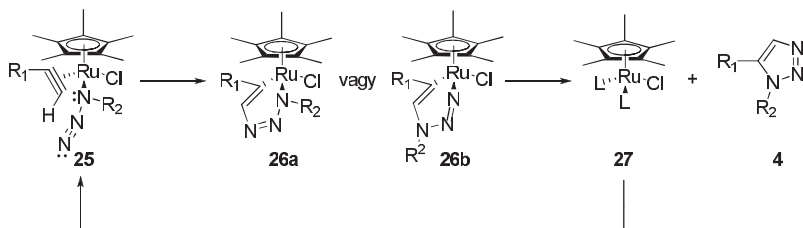
Sharpless és munkatársainak eredményei<sup>45</sup> szerint egyes ruténiumkomplexek, például a pentametilciklopentadienil-bis(trifenilfoszfin)ruténium(II)-klorid ( $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$ ) hatékonyan katalizálják az 1,5 helyzetben szubsztituált regioizomer szelektív szintézisét.



Ru-komplex	1,4-regioizomer (13)	1,5-regioizomer (23)
$\text{Ru}(\text{OAc})_2(\text{PPh}_3)_2$	100%	—
$\text{CpRuCl}(\text{PPh}_3)_2$	15%	85%
$\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$	—	100%
$\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{NBD})$	—	100%

**1. táblázat:** 1,5-diszubsztituált triazolok előállítása különféle ruténiumkatalizátorokkal

A reakció mechanizmusára a szerzők vázlatos javaslatot is tettek:



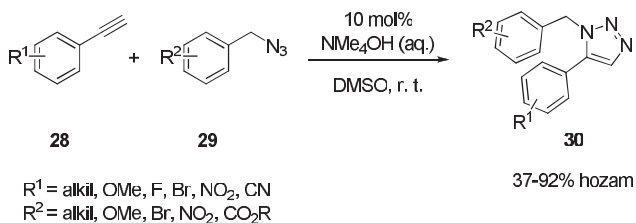
**8. ábra:** A ruténiumkatalizált reakció javasolt mechanizmusa

Feltételezésük szerint az azid és az alkin ruténiumhoz való oxidatív kapcsolásával hattagú rutenaciklus jön létre (a **26a** szerkezet kialakulását jóval valószínűbbnek tartják, mint **26b** szerkezetét), melyből redukzív eliminációval alakul ki az aromás triazol.

Az irodalmat áttekintve találunk példákat, amikor az 1,5 helyzetben helyettesítőket hordozó terméket 1,4,5 helyzetekben háromszorosan szubsztituált triazolból, a 4-es helyzetű helyettesítő eltávolításával (pl. decarboxilezés,<sup>46</sup> deszililezés<sup>47</sup>), állítják elő.

A közelmúltban jelent meg Fokin és munkatársainak közleménye,<sup>48</sup> melyben arról számoltak be, hogy katalitikus mennyiségű tetraalkilammónium-hidroxid alkalmazásával

átmenetifémmentes körülmények között, szobahőfokon tudtak szelektíven 1,5-diaryl-1,2,3-triazolokat előállítani. A közleményben bemutatott példákban kitűnik, hogy az enyhe reakciókörülmények között még bázisra érzékeny funkciók csoportok (pl. észtercsoport) jelenlétében sem okozott problémát a kívánt termékek előállítása.

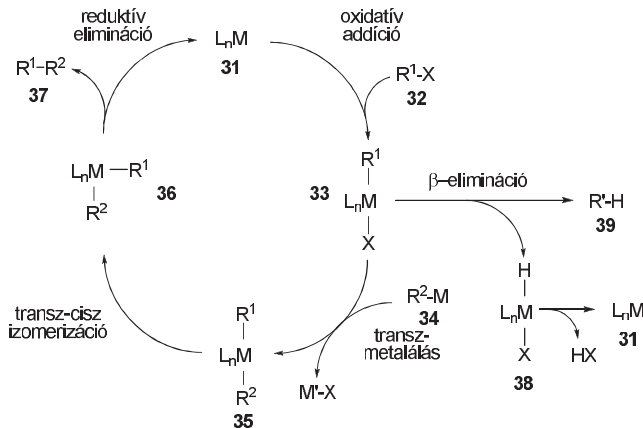


**9. ábra:** 1,5-diszubsztituált-1,2,3-triazolok előállítása átmenetifémmentes körülmények között

## 2. Irodalmi áttekintés II. – Palládiumkatalizált keresztkapcsolási reakciók

Az elmúlt évtizedekben számos átmenetifém-katalizált keresztkapcsolási reakciót fejlesztettek ki szén-szén illetve szén-heteroatom egyszeres kötések kialakítására. A téma jelentőségét jelzi, hogy a 2010. évi kémiai Nobel-díjat is ebben a témakörben ítélték oda.<sup>49</sup>

A keresztkapcsolási reakciók között kiemelkedő jelentőségűek a palládium-, és a velük sokszor analóg reakciókat eredményező, bár ritkábban használt nikkelvegyületek reakciói. Utóbbiak általában reaktívabbak, például  $sp^3$  hibridállapotú széncentrumokon történő kapcsolásokra is alkalmasak, azonban reakcióikat kisebb szelektivitás jellemzi. Reakciópartnerként általában szerves halogenidek (jodidok, bromidok) illetve aktív szulfonátok (pl. triflátok) jönnek szóba.<sup>50</sup> Ipari szempontból fontos a reakciók kiterjesztése könnyen és olcsón hozzáférhető kloridokra,<sup>51,52</sup> diazóniumsókra<sup>53</sup> és foszfátokra.<sup>54</sup> Az alkalmazható szubsztrátok körét sikerült arilkarbamátokra, -karbonátokra és -sulfamátokra is kiterjeszteni.<sup>55</sup> A reakciók általános mechanizmusát a 10. ábra mutatja be.



$M = Pd(0), Ni(0)$

$X = I, Br, Cl, OTf, OSO_2R, SOR, SR, N_2^+, OP(O)R_2, C(O)NEt_2, CO_2tBu, SO_2NMe_2$

$M' = BR_2, SnR_3, ZnR, SiR_2OH, AlR_2, ZrR_3, Cu, MgR, Li, MnX, HgR, CdR$

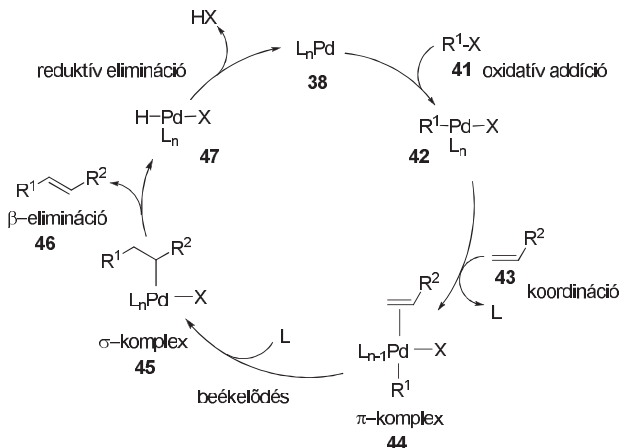
**10. ábra:** Átmenetifém-katalizált keresztkapcsolási reakciók általános mechanizmusa

A katalitikus ciklus nyitólépésében a megfelelő oxidációs állapotú fémcentrum **(31)** oxidatív addícióval beékelődik a reakciópartner **(32)**, palládium-katalízis esetén  $sp^2$  hibridállapotú, szénatomja és a hozzá kapcsolódó távozócsoport közé. Az oxidatív addíciós lépés megköveteli zero oxidációs állapotú palládium jelenlétét a reakcióelegyben. Ezt bevizsgálunk olyan vegyületek formájában, melyek eleve a kívánt oxidációs állapotban tartalmazzák a palládiumot (pl.  $Pd(PPh_3)_4$ ,  $Pd_2dba_3$ ) vagy alkalmazhatunk palládium(II)-vegyületeket (pl.  $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ ,  $Pd(OAc)_2$ ) is. Utóbbiak mellett szól, hogy ezek levegőre, nedvességre nem érzékenyek, jobban eltarthatóak. Ebben az esetben a zero oxidációs állapotú palládium a reakcióelegyben *in situ* keletkezik. Ez történhet a palládiumforrás és a reakcióelegyben jelen lévő fémorganikus reagens reakciójában, de az esetlegesen jelenlévő foszfánligandum<sup>56</sup> vagy az alkalmazott aminbázis hatására is kialakulhat a megfelelő oxidációs állapotú palládium. Palládiumforrásként nem csak homogén katalizátorok szolgálhatnak, hanem hordozóra, például csontszénre leválasztott palládium is<sup>57</sup>. Fontos azonban kiemelni, hogy a hordozóra választott palládium alkalmazása nem feltétlenül jelenti azt, hogy heterogén katalízis játszódik le. Bár korábban vita tárgyát képezte, mára elfogadott nézet, hogy a hordozóról leoldódó fém-palládium homogén katalizátorként vehet részt keresztkapcsolási reakciókban, majd a hordozó felületére ismételtelen leválhat.

A katalitikus ciklus következő lépésében az oxidatív addícióval létrejött komplex **(33)** a hozzáadott vagy *in situ* kialakuló fémorganikus reagenssel **(34)** transzmetallálási reakcióba lép. A fém, illetve félfém anyagi minőségétől függően számos névreakciót különböztetünk meg: Kumada- (magnézium, lítium), Stille- (ón), Suzuki- (bór), Hiyama- (szilícium), illetve Sonogashira- (réz) reakciók. Cinkorganikus reagensekről történő transzmetallációval kivitelezhető a halogenidekből kiinduló Negishi- (esetenként alumínium- és cirkóniumorganikus vegyületek is alkalmazhatók), illetve a reaktánsként tioésztereket használó Fukuyama-reakció. A palládium-katalizált keresztkapcsolásokhoz sorolható még a Buchwald-Hartwig-reakció is, ahol deprotonált primer vagy szekunder amin helyettesíti a fémorganikus reagenst. A transzmetallálási lépés eredményeként kialakuló komplex **(35)** izomerizációjával a *transz*-helyzetben elhelyezkedő szerves csoportok *cisz*-helyzetbe **(36)** kerülnek. Az izomerizáció előfeltétele a katalitikus ciklust lezáró redukzív eliminációs lépés végbemenetelének. Ebben a lépésben kialakul a kívánt szén-szén (szén-heteroatom) kötési vegyület **(37)** és a szabaddá váló zero oxidációs állapotú fém újabb katalitikus ciklusban vehet részt.



Bár mechanizmusát tekintve eltér az eddigiektől, jelentősége miatt nem hagyhatjuk ki a felsorolásból a Heck reakciót, mely terminális olefinek és aril-halogenidek kapcsolását teszi lehetővé. A Heck reakció mechanizmusát a 11. ábra mutatja be.



11. ábra: A Heck reakció mechanizmusa

Ebben az esetben az olefinrészlet (43) nem transzmetalálás útján, hanem előbb  $\pi$ -komplex (44) képzésével, majd annak  $\sigma$ -komplexszé (45) történő átrendeződésével kerül a palládiumcentrumra. Az olefin végtermék itt éppen a más esetekben nemkívánatos  $\beta$ -elimináció révén alakul ki.

## 2.1 Lehetséges mellékreakciók

Röviden érdemes kitérnünk néhány, a palládium-katalizált reakciók sikeres kivitelezését döntően befolyásoló tényezőre.

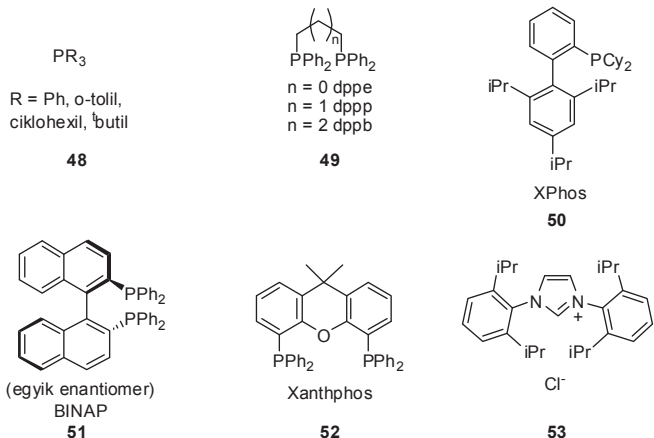
Az alkilpalládium komplexek esetenként nemkívánatos mellékreakcióban is részt vehetnek, ha az alkilcsoport a palládiumhoz képest béta-helyzetű hidrogént hordoz. A már alacsony hőmérsékleten is végbemenő  $\beta$ -elimináció során a komplex fémhidridre és olefinre hasad szét. A fémhidridből ezt követően reduktív eliminációval ismét kialakulhat a zero oxidációs állapotú, katalitikusan aktív palládiumkomplex, így a folyamat a kiindulási anyag teljes elbomlásához (konverziójához) vezethet.

További mellékreakció lehet a fém-palládium aggregálódása, melynek révén kialakuló kolloid palládiumklaszterek (a magyar nyelvű szakirodalomban az atomfürt elnevezés is

használatos) csökkentik a katalitikusan aktív palládium mennyiségét. Magasabb aggregációs fokú palládiumszemcsék képződése a reakcióelegyet feketére színezi, erre utal a palládium fekete (az angol nyelvű irodalomban palladium black) elnevezés.

## 2.2 Ligandumok

A palládiumkatalizált keresztkapcsolási reakciókban alapvető szerepet játszanak az alkalmazott ligandumok. A gyakorlatban leginkább a foszfánok (régiesebb nevükön foszfinok) terjedtek el. Ezen ligandumok a fémcentrummal  $\sigma$ -donor  $\pi$ -akceptor kölcsönhatásban vesznek részt: a foszfor magános elektronpárja a fémcentrum megfelelő szimmetriájú, betöltetlen  $d$ -pályájával alakít ki kötést, míg a fémcentrum alkalmas, betöltött  $d$ -pályája viszontkoordináció útján a foszfánligandum valamely betöltetlen molekulapályájával hat kölcsön. A foszfánligandumok változtatásával a palládiumkomplexek tulajdonságai szisztematikusan változtathatók. Az egyes ligandumok elektronikus tulajdonságai mellett nem hagyható figyelmen kívül azok térigénye sem, ami a fémcentrum hozzáférhetőségét és a ligandum-disszociációs folyamatok sebességét döntően befolyásolja. A  $\text{PR}_3$  típusú vegyületek mellett gyakran használnak kétfogú foszfánligandumokat is. Néhány, a szintetikus kémiában gyakran alkalmazott ligandumot mutat be a 12. ábra.

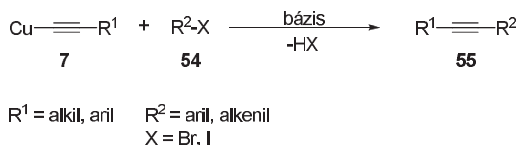


**12. ábra:** Néhány, a gyakorlatban elterjedt egy- és kétfogú foszfánligandum(48-52) és egy átmenetifém-karbén komplexek képzéséhez használt imidazóliumsó (53)

## 2.3 A Sonogashira-Hagihara reakció

A palládium katalizálta keresztkapcsolási reakciók általános áttekintése után érdemes részletesebben tanulmányoznunk a doktori értekezés témájához közvetlenül kapcsolódó Sonogashira-Hagihara reakció sajátosságait.

Az  $sp$  és  $sp^2$  hibridállapotú széncentrumok közötti kapcsolat megvalósításának egyik igen hatékony eszköze a palládium és réz együttes alkalmazásán alapuló Sonogashira-Hagihara reakció, melyet 1975-ben írtak le először.<sup>58</sup> A reakció a réz(I)-acetilidek és aril-halogenidek között végbemenő Stephens-Castro reakció.<sup>59</sup> (13. ábra) továbbfejlesztett, katalitikus változatának is tekinthető. A palládiumkatalízis enyhébb reakciókörülmények alkalmazását teszi lehetővé, továbbá a réz(I)-acetilid *in situ* előállításával az ennek kezelésével és izolálásával kapcsolatos nehézségek is kiküszöbölhetőek.



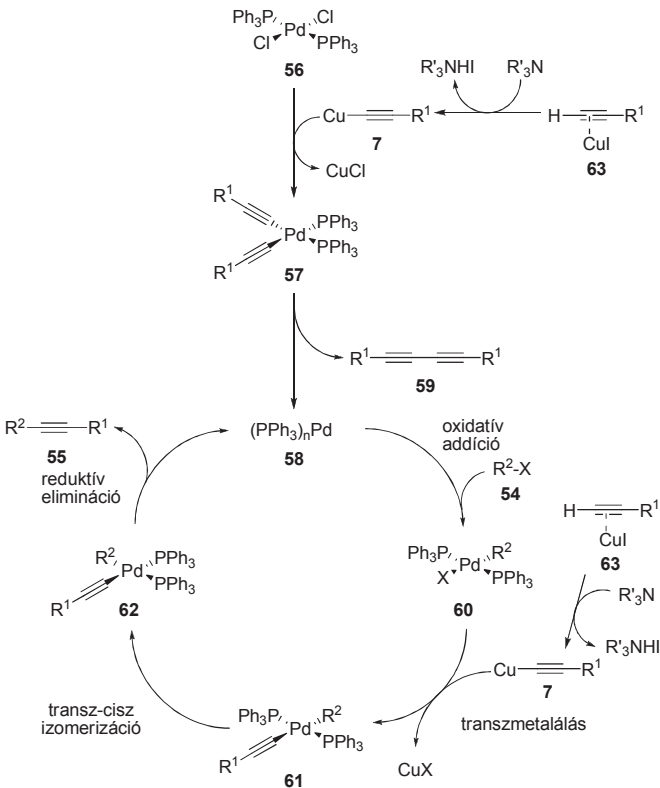
### 13. ábra: A Stephens-Castro reakció általános reakcióegyenlete

A Sonogashira reakcióban terminális alkinek ( $sp$  hibridállapotú szén) reagálnak aril- vagy alkenil-halogenidekkel ( $sp^2$  hibridállapotú szén). Elektronhiányos szerves halogénvegyületek készségesebben vesznek részt a keresztkapcsolási reakcióban mint elektrondús származékok. Alkinek esetében ezzel ellentétes tendencia figyelhető meg. Aril-halogenidek helyett aril-triflátok is alkalmazhatóak reakciópartnerként (14. ábra). Irodalmi adatok alapján a következő, közelítő, reaktivitási sorrend állítható fel: vinil-jodidok  $\geq$  vinil-triflátok  $>$  vinil-bromidok  $>$  vinil-kloridok  $>$  aril-jodidok  $>$  aril-triflátok  $\geq$  aril-bromidok  $>>$  aril-kloridok.<sup>60</sup> A kevésbé reaktív aril-kloridok kapcsolásában jó eredményeket értek el nagy térigényű foszfánligandumok, például a 12. ábrán bemutatott bifenilszármazék (**50**) és rokon vegyületeinek alkalmazásával.<sup>61</sup>



**14. ábra:** A Sonogashira reakció általános reakcióegyenlete

A Sonogashira-reakció pontos mechanizmusa nem teljesen tisztázott, mind a katalizátor aktív formájának, mind a réz pontos szerepének meghatározása további vizsgálatokat igényel. A reakció vázlatos mechanizmusát a 15. ábra mutatja be.



**15. ábra:** A Sonogashira reakció feltételezett mechanizmusa

A katalitikus ciklus a keresztkapcsolási reakciók általános sémájára épül fel: az oxidatív addíciót követően az *in situ* előállított rézorganikus reagensről (7) történik a transzmetalálás, majd transz-cisz izomerizáció után redukzív elimináció zárja a katalitikus ciklust.

Bár a réz(I) szerepe teljeskörűen még nem tisztázott, a feltételezések szerint  $\pi$ -komplex képzése révén növeli az alkinhidrogén ( $pK_a \sim 23$ ) savasságát, elősegítve a jelenlévő bázis hatására bekövetkező deprotonálódást, másrészt a keletkező acetilid-aniont stabilizálja, létrehozva a transzmetalációhoz szükséges réz(I)-acetilidet (7). Mivel a transzmetalációs lépésben regenerálódik a réz(I)-halogenid, katalitikus mennyiségű rézforrás is elegendő a Sonogashira-reakció teljes végbemeneteléséhez. A réz(I)-acetilid nemcsak a katalitikus ciklusban, hanem a zero oxidációs állapotú palládium kialakításában is szerepet kap. Kétszeres transzmetalálással, majd azt követő redukzív eliminációval a kettes oxidációs állapotú palládium redukciója megy végbe. A folyamat melléktermékeként szimmetrikus 1,4-diszubsztituált buta-1,3-diin-származék (59) keletkezik. Itt érdemes megjegyeznünk, hogy a homokapcsolt melléktermék más folyamatokban, pusztán réz(I)-vegyületek hatására is kialakulhat.

Levegő hatására a redukált palládium oxidálódhat, ami újbóli redukcióhoz, így nagyobb mennyiségű melléktermék keletkezéséhez vezet. A Sonogashira-reakciót ezért, csakúgy mint más palládium-katalizált keresztkapcsolási reakciókat, inert atmoszféra alatt szokás végrehajtani.

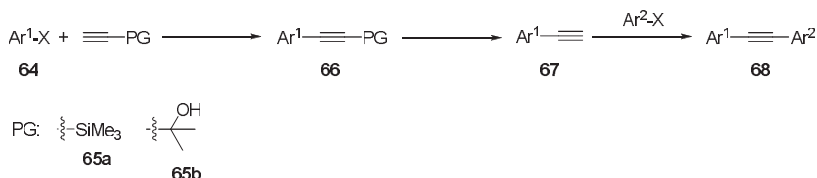
Az utóbbi években számos közlemény jelent meg, melyek arról számolnak be, hogy palládium és réz együttes alkalmazása nélkül, csak palládium,<sup>62</sup> illetve csak réz<sup>63,64</sup> jelenlétében sikerült Sonogashira kapcsolást kiváltani. Különösen a palládiummentes kapcsolási eljárások tarthatnak számot komoly érdeklődésre, hiszen a költségek csökkentése mellett a termékek, elsősorban gyógyszerhatóanyagok, palládiumszennyezésére vonatkozó előírások teljesítését is megkönnyítene.

A közelmúltban több közlemény is felhívta a figyelmet arra, hogy esetenként nem a reakcióelegyhez katalizátorként hozzáadott fémvegyület, hanem az abban szennyezőként előforduló más fémek vegyületei felelősek a katalitikus aktivitásért (például a „vaskatalizátorban” előforduló réznyomok<sup>65</sup>). A Sonogashira reakció esetében<sup>66</sup> a rézkatalizátorral illetve más anyagokkal a reakcióelegybe bevitt, nyomnyi mennyiségű (akár ppt szintű) palládiumszennyezés drámaian befolyásolhatja a reakció lefolyását. Ezek az eredmények kétséggé teszik, hogy valóban létezik-e palládiummentes Sonogashira reakció. Hasonló okból vitatott a tisztán palládiumkatalizált, rézmentes reakció léte is.

## 2.4 Sonogashira reakció töblépléses szintézisekben

Kutatásaink közvetlen előzményeként szólnunk kell a Sonogashira reakció töblépléses szintézisekben, illetve együst eljárásokban való alkalmazási lehetőségeiről.

Diarilacetilének szintézisére gyakran alkalmaznak a Sonogashira kapcsolás többszöri ismétlésén alapuló reakciósorokat. Ezt az is indokolja, hogy a kiindulási arilhalogenidek olcsóbban és jóval szélesebb választékban férhetők hozzá a kereskedelembe, mint az arilacetilének. Bár a leggazdaságosabb megoldást az acetilénrészlet bevitelére az acetiléngáz alkalmazása jelentené, ennek laboratóriumi körülmények közötti kezelése nehézkes, így inkább védett acetilénszármazékokat használnak. A védőcsoport eltávolítása után, ismételt kapcsolási reakcióval, diarilacetilénekhez juthatunk. A módszer nem-szimmetrikusan szubsztituált származékok előállítására is jól alkalmazható, mivel a védőcsoport megakadályozza, hogy az első kapcsolási lépés során, az alkinrészlet kétszeres reakciójával, szimmetrikusan szubsztituált diarilacetilének keletkezzenek. Megfelelő körülmények között akár a teljes reakciósor is kivitelezhető együst eljárásként, a köztitermékek izolálása nélkül.



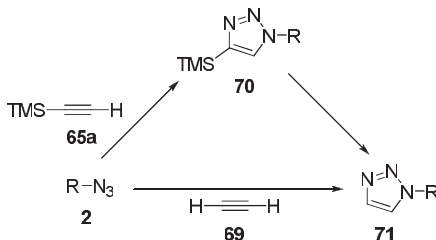
**16. ábra:** Diarilacetilének szekvenciális szintézise

Védett acetilénként leginkább etiniltrimetilszilánt<sup>67</sup> (**65a**) és 2-metil-3-butin-2-ol<sup>68</sup> (**65b**) használnak. Utóbbi alternatívájaként 1-etinilciklohexanol is alkalmazható. A védett acetilénszármazékok reaktivitása a keresztkapcsolási reakcióban hasonló, a védőcsoport eltávolíthatóságában azonban jelentős különbség mutatkozik: míg a trimetilszilil-csoport hasadása akár fluoridionok, vagy metanolos közegben kálium-karbonát hatására már szobahőmérsékleten is könnyen végbemegy, a 2-metil-3-butin-1-ol (**65b**) származék hasítása erős bázist (pl. káliumhidroxid), magas hőmérsékletet és hosszabb reakcióidőt igényel. Bár az erőlyes körülmények miatt érzékeny vegyületeknél nem alkalmazható, a gazdaságossági szempontok mégis ez utóbbi védőcsoport mellett szólnak.

### 3.1 SAJÁT EREDMÉNYEK I. - 4,5-*H*-1,2,3-triazolok és deuterált analógjaik előállítása *in situ* generált acetilénnel

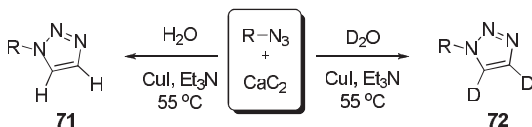
#### A saját kutatások közvetlen irodalmi előzményei

Mint az általános bevezetőben láttuk, ma már mind a 4-es, mind az 5-ös helyzetben szubsztituált triazolváz szintézisére ismertek szelektív, jó hozamú eljárások. Biológiai aktivitásuknak köszönhetően azonban nemcsak a diszubsztituált, hanem az 1-monoszubsztituált származékok (71) iránti igény is megnövekedett. E származékok szintézise látszólag könnyen megoldható a megfelelő azidok (2) és acetiléngáz (69) reakciójával. A szintézisek gyakorlati megvalósítása azonban átlagos laboratóriumi körülmények között nehézségekbe ütközik. Az ilyen eljárásokban az acetiléngázt rendszerint magas nyomáson, nyomásálló reaktorban reagáltatják az azidokkal. A fenti nehézségek kikerülésére elterjedt módszer az azidot (2) a könnyebben kezelhető etiniltrimetilszilán (65a) reagáltatni, majd a keletkező triazolból a trimetilszilil-csoportot, esetenként a trimetilszililtriazol (70) izolálása nélkül, eltávolítani. A módszer hátránya a védett acetilén magas ára.



**17. ábra:** 1-monoszubsztituált triazolok előállítása acetilénnel és védett acetilénszármazékon keresztül

Jiang és munkatársai<sup>69</sup> a közelmúltban elsőként számoltak be kalcium-karbid mint közvetlen acetilénforrás alkalmazásáról. Az általuk kidolgozott eljárás azonban csak aromás azidok szintézisében bizonyult megfelelőnek. Ebből kiindulva célul tűztük ki olyan módszer kifejlesztését, mellyel kalcium-karbidból *in situ* felszabadított acetilénnel hatékonyan állíthatók elő 1-monoszubsztituált triazolszármazékok. A kalcium-karbid mint acetilénforrás alkalmazása lehetővé teszi deutérium bevitelét a triazolváz 4-es és 5-ös pozíciójába, amennyiben víz helyett nehézvizet használunk az acetilén felszabadítására. Az izotópjelzett vegyületek reakciómechanizmusok és biológiai folyamatok tanulmányozásában egyaránt fontos szerepet töltenek be.

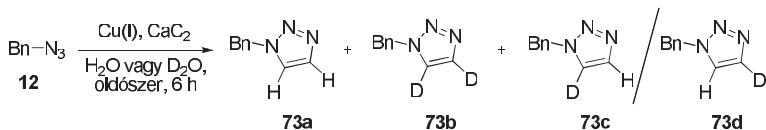


18. ábra: *In situ* generált acetilén alkalmazása triazolok szintézisében

### Saját vizsgálatok

Saját eljárásunk kidolgozását a kutatócsoport által a CuAAC reakcióban korábban sikerrel alkalmazott bisz(trifenilfoszfinó)réz(I)-komplexek vizsgálatával kezdtük.<sup>40</sup> Tesztreakciónak a benzilazid és kalcium-karbidból vízzel *in situ* generált acetilén reakcióját választottuk. A kezdeti kísérletekben 40% rézforrást alkalmaztunk. A vizsgált  $\text{CuOAc}(\text{PPh}_3)_2$  és  $\text{CuNO}_3(\text{PPh}_3)_2$  komplexek közül a nitrátkomplex bizonyult hatékonyabbnak. Míg előbbivel toluol oldószerben szobahőfokon 8 óra alatt teljes konverziót sikerült elérni, utóbbival mindössze 25%-os átalakulás történt azonos körülmények között. A reakciók követését GC-MS technikával végeztük.

A  $\text{CuNO}_3(\text{PPh}_3)_2$  katalizátorral végzett kísérletet nehézvízzel megismételve a reakció a korábban tapasztaltakhoz hasonló viselkedést mutatott. Tömegspektrometriás vizsgálatok eredményei alapján megállapítható, hogy jó hatékonysággal sikerült a deutérium bevitelle a triazolvázba. A nem deuterált (73a), a monodeuterált (73c,d együtt) és a 4,5-dideutero (73b) származékok aránya közelítőleg 2:13:85.



19. ábra: A rézforrások és oldószerek vizsgálatára alkalmazott tesztreakció

Az előkísérletek tömegspektrometriás vizsgálatához a nyers reakcióelegyből vett részletekből acetonnal oldottuk ki a szerves komponenseket. Az oldhatatlan komponensek kiszűrése után ezeket a mintákat injektáltuk a GC-MS készülékbe. Ezeknél a mintavételeknél tehát savas feldolgozás nem történt. Összehasonlító vizsgálataink azt mutatták, hogy a nyers reakcióelegy sósavas feltárása a mintákban mérhető deuteráltsági fokot nem változtatta meg. A sósavas feltárás és a mintaelőkészítés a következők szerint történt: a reakcióelegyből vett



mintát vizes sósavoldattal ( $2 \text{ mol/dm}^3$ ) reagáltattuk, majd a vizes fázist etilacetáttal extraháltuk és a szerves fázist vízmentes  $\text{MgSO}_4$ -on szárítottuk.

Munkánk folytatásaként vizsgálatokat végeztünk az alkalmas rézforrások azonosítása érdekében, egy-egy rézvegyületet esetenként többféle oldószerben is kipróbálva.

Sor	Katalizátor	Oldószer	H <sub>2</sub> O/ D <sub>2</sub> O	Konv. [%] <sup>b</sup>	Deuteráltság <sup>c</sup> 73a:73(b+c):73d
1	CuOAc(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	toluol	H <sub>2</sub> O	25	100:0:0
2	CuNO <sub>3</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	toluol	H <sub>2</sub> O	100	100:0:0
3	CuNO <sub>3</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	toluol	D <sub>2</sub> O	100	2:13:85
4	CuSO <sub>4</sub> ·5H <sub>2</sub> O <sup>d</sup>	toluol	H <sub>2</sub> O	90	100:0:0
5	CuSO <sub>4</sub> ·5H <sub>2</sub> O <sup>d</sup>	toluol	D <sub>2</sub> O	98	20:52:28
6	CuSO <sub>4</sub> <sup>d</sup>	toluol	D <sub>2</sub> O	39	1:6:93
7	CuSO <sub>4</sub> <sup>d</sup>	EtOH	D <sub>2</sub> O	100	12:48:40
8	CuSO <sub>4</sub> <sup>d</sup>	DMSO	D <sub>2</sub> O	100	3:28:69
9	CuSO <sub>4</sub> <sup>d</sup>	Et <sub>3</sub> N	D <sub>2</sub> O	100	1:5:94
10	CuI	EtOH	D <sub>2</sub> O	100	12:48:40
11	CuI	DMSO	D <sub>2</sub> O	100	7:27:66
12	CuI	toluol	D <sub>2</sub> O	16	1:5:94
13	CuI	Et <sub>3</sub> N	D <sub>2</sub> O	100	1:5:94
14	CuI <sup>e</sup>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	D <sub>2</sub> O	0	—
15	CuI <sup>e</sup>	aceton	D <sub>2</sub> O	20	21:49:30
16	CuI <sup>e</sup>	Et <sub>3</sub> N	D <sub>2</sub> O	73	2:11:87
17	CuI <sup>e,f</sup>	Et <sub>3</sub> N	D <sub>2</sub> O	100	1:5:94
18	CuI <sup>f,g</sup>	Et <sub>3</sub> N	D <sub>2</sub> O	100	0:17:83

<sup>a</sup> Reakcióköörülmények: 0,25 mmol BnN<sub>3</sub>, 1 mmol CaC<sub>2</sub>, 40 mol% Cu(I), 200 µl oldószer, 200 µl H<sub>2</sub>O/D<sub>2</sub>O.

<sup>b</sup> Konverzió, GC-MS mérés alapján.

<sup>c</sup> A tömegspektrumok alapján becsült, közelítő arányok. A becslés módját a dolgozatban később ismertetjük.

<sup>d</sup> 0,5 mmol KOAc mellett

<sup>e</sup> 10 mol% CuI.

<sup>f</sup> Reakcióhőmérséklet: 55 °C.

<sup>g</sup> 5 mol% CuI.

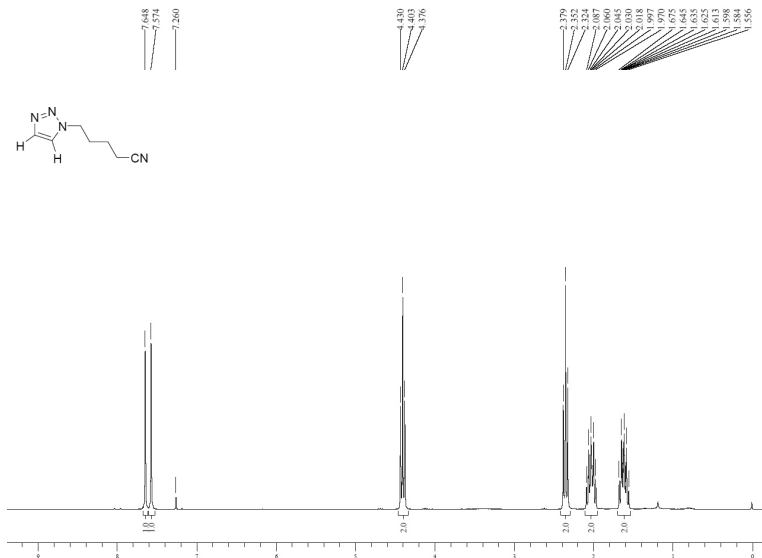
## 2. táblázat: Rézforrások és oldószerek vizsgálata

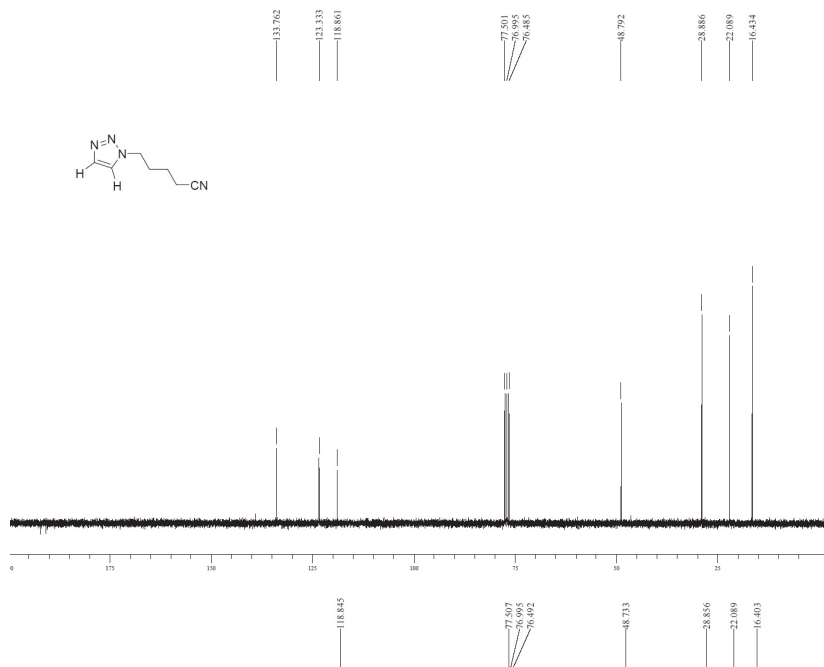
További rézforrások vizsgálata azt mutatta, hogy kristályos réz(II)-szulfáttal ( $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ) hasonlóan jó konverzió érhető el kálium-acetát (KOAc) jelenlétében (4., 5. sor). A káliumacetát/réz(II)-szulfát/aszkorbát rendszer szerepe az oxidációra érzékeny réz(I)-acetát *in situ* generálása. A deuterálási kísérletben, a várákosoknak megfelelően, a rézsó víztartalma miatt a korábinál jóval alacsonyabb deuteráltsági fokot sikerült elérni (20:52:28). Vízmentes réz(II)-szulfátra váltva, a kristályvíztartalmú rézsóval szemben, csak 39%-os konverzió adódott a tesztreakcióban (6. sor). Más oldószerek, mint pl. etanol, dimetilszulfoxid és trietilamin megfelelő oldószernek bizonyultak. A deuterálási kísérletekben az alkohol csak gyenge deuteráltsági fok elérését tette lehetővé, ami a mozgékony OH hidrogénnel magyarázható (7. sor). Szintén gyenge eredményt hozott a dimetilszulfoxid alkalmazása, ami valószínűleg a higroszkópos oldószerben előforduló víznyomokra vezethető vissza (8. sor). Mindezekkel ellentétben trietilaminban, ami egyben a bázis szerepét is betölti, nemcsak teljes konverziót, hanem magas deuteráltsági fokot is sikerült elérni (9. sor). Az oldószervizsgálatot a réz(II)-szulfát-káliumacetát rendszer tanulmányozásával párhuzamosan réz(I)-jodiddal is megismételtük. Megállapítható, hogy a kísérletek mind a konverzió, mind az izomerek eloszlását tekintve mindkét rézforrás esetén hasonló eredményeket hoztak (10-18. sor). A réz(I)-jodiddal elért kedvező eredmények arra ösztönöztek minket, hogy további oldószerekre (diklórmetán, aceton) is kiterjesszük vizsgálatainkat, egyidejűleg csökkentve a rézforrás mennyiségét. A diklórmetán és aceton nem bizonyultak jó oldószernek 10% réz(I)-jodid mellett (14., 15. sor). A csökkentett rézmennyiség miatt trietilaminban sem sikerült teljes konverziót elérnünk szobahőmérsékleten, de a reakció hőmérsékletének  $55^\circ\text{C}$ -ra emelésével ezt a problémát ki tudtuk küszöbölni, sőt, a rézforrás mennyiségének további csökkentése (5 mol% CuI) mellett is teljesen átalakult a benzilazid (16-18. sor). A kezdeti vizsgálatok során felvett kromatogramok és tömegspektrumok (GC-MS), illetve vékonyrétegekromatográfiás vizsgálatok alapján megállapítottuk, hogy a kívánt triazolon kívül más szerves termékek nem keletkeztek kimutatható mennyiségben a reakciókban, ami a termékek izolálása szempontjából igen kedvező.

### **A deuteráltság mértékének és a deutériumatomok pozíciójának meghatározása**

A nehézvízzel végzett vizsgálatok során fontos kérdés volt az izolált triazolonak deutériumtartalmának meghatározása, továbbá igyekeztünk a deutériumatom(ok) molekulán belüli pozícióját is azonosítani. Ehhez két technika állt rendelkezésünkre a rutinvizsgálatok szintjén. A deuterált minták  $^1\text{H}$ -NMR spektrumait a nem-deuterált analógokéval összevetve

meghatározható a deuterálás helye. Az  $^1\text{H}$ -NMR spektrumokból levont következtetéseket a  $^{13}\text{C}$ -NMR (CPD-Composite Pulse Decoupling mérés technika) spektrumok is megerősítik. Mivel a deutériumot hordozó szén jelei protonlecsatolás hiányában felhasadnak és a relaxációs idő megnövekedése is csökkenti a jelintenzitást, ezért e szén jelei a felvett spektrumokban nem jelentek meg. A deutérium beépülése az általunk rögzített spektrumok alapján, várakozásainknak megfelelően, a triazolgyűrű 4-es és 5-ös pozíciójába történik. A molekula más protonjainak jelintenzitásával összevetve a deuterált pozíciókban elhelyezkedő maradék protonok jeleit, a deuteráltság mértéke meghatározható. A protonspektrumok triazolgyűrű-hidrogéneknek megfeleltethető tartományában mindössze két jel figyelhető meg, melyek a 4-es illetve 5-ös pozíciókban elhelyezkedő triazolgyűrű-hidrogénekkel azonosíthatóak. Tehát a nem deuterált és a két monodeuterált származék adott pozícióban lévő protonjai egymással átfedő jeleket adnak és csak a jelek összintenzitása határozható meg. Emiatt a nem deuterált, a monodeuterált (két izomer) és a dideuterált származékok egymáshoz viszonyított arányára nem tudunk csupán az NMR mérésekre alapozva következtetni. Az NMR mérésekkel kapcsolatban leírtakat, a jobb áttekinthetőség kedvéért, a 5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pentánitril spektrumaival (**79a**) szemléltetjük.





**21. ábra:** 5-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)pentánnitril (**79a**) és deuterált analógjának (**79b**)  $^{13}\text{C}$ -NMR spektruma

A rendelkezésre álló minták összetételéről NMR mérések mellett tömegspektrometriás vizsgálatokkal is képet alkothatunk. Nagyfelbontású tömegspektroszkópia (HRMS) segítségével a különböző tömegű molekulaionok egymás mellett detektálhatók, így az eltérő deuteráltsági fokú származékok aránya közvetlenül mérhető. Mivel a mérési módszer költséges és napi szinten nem hozzáférhető, ezért megpróbáltuk a GC-MS készülékkel felvett tömegspektrumok alapján megbecsülni a különböző deuteráltsági fokú formák részarányát.

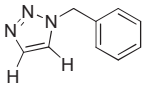
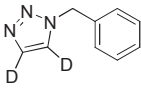
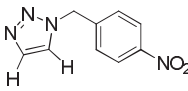
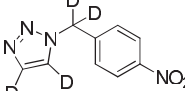
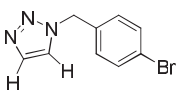
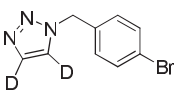
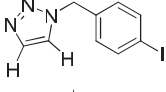
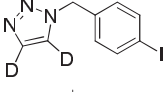
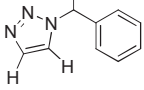
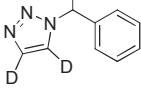
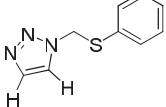
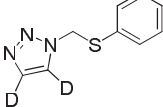
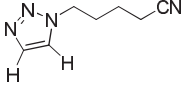
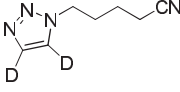
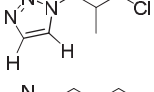
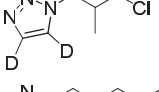
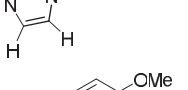
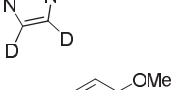
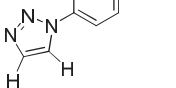
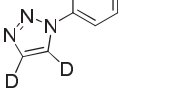
Az 2. táblázatban szereplő becült értékek meghatározásához a következő gondolatmenetet követtük: az eltérő deuteráltsági fokú származékokat együttesen tartalmazó „éles” minták tömegspektrumát felfoghatjuk úgy, mint a triazolgyűrűben deutériumot egyáltalán nem tartalmazó, csak egy, illetve két deutériumot tartalmazó triazolak tömegspektumainak olyan kombinációját, ahol az egyes formák tömegspektrumai mintabeli arányuknak megfelelő súllyal jelennek meg. A gyűrűben szigorúan 0, 1, 2 deutériumot tartalmazó minták azonban nem álltak rendelkezésünkre, hogy a referencia tömegspektrumokat felvegyük, ugyanakkor ezek spektrumait megbecsülhetjük. A deutérium alacsony természetes gyakorisága (0,015%) miatt a deutériumban nem dúsított minta jó közelítéssel deutériummentesnek tekinthető. Ennek tömegspektrumát az összehasonlíthatóság érdekében az „éles” mintákkal azonos mérési körülmények között rögzítettük. Megjegyzendő, hogy szén- és nitrogénizotópok esetén a deutériumnál tettezhasonló egyszerűsítés már jóval nagyobb hibát okozna (a  $^{13}\text{C}$  és a  $^{15}\text{N}$  izotópok természetes gyakorisága rendre 1,10% illetve 0,37%), de tekintve, hogy ezek minden speciesz esetében, a deuteráltság mértékétől függetlenül megegyeznek, így a mérés kiértékelését nem befolyásolják.

Feltételeztük továbbá, hogy a prócium-deutérium helyettesítés a molekulaion körüli  $m/z$  tartományban nem változtatja meg számottevően az egymáshoz viszonyított csúcshintenzitásokat (fragmentációt), vagyis például a tiszta monodeuteroszármazék spektruma (a molekulaion tartományban) megfelel a nem deuterált származék +1  $m/z$  egységgel eltoltt tömegspektrumának. Ily módon a deutériumban nem dúsított minta spektrumából, annak +1 illetve +2  $m/z$  egységgel való eltolásával, levezethető a tiszta mono- és dideuterált származékok spektruma. Az egyszerre többféle deuteráltsági fokú triazolttartalmazó minta spektrumát ezen spektrumok kombinációjának tekintve megbecsülhetjük a di-, mono- és nem deuterált formák arányát. Később a HRMS méréseket elvégezve örömmel tapasztaltuk, hogy a bemutatott eljárással becült értékek jó egyezést mutatnak a nagyfelbontású mérések eredményeivel. A 2. táblázat utolsó oszlopában szereplő arányokat a bemutatott becslési módszerrel határoztuk meg, míg a 3. táblázatban feltüntetett anyagokra vonatkozó adatok HRMS mérések eredményei.

## A szintetikus eljárás alkalmazhatósági körének vizsgálata

A reakció alkalmazhatósági körének vizsgálatára számos 1-monoszubsztituált triazol és 4,5-dideuterált analógjaik szintézisét tűztük ki célul. Benzilazidból (**12**) kiindulva, vízzel illetve nehézvízzel felszabadítva az acetilént, jó hozamban kaptuk mind a nem deuterált (**73a**), mind a 4,5-dideutero triazolt (**73b**). A *para* helyzetben bróm és jód helyettesítőket hordozó benzilazidokkal megismételve a kísérleteket nem tapasztaltunk jelentős eltérést, jó hozamban kaptuk a kívánt termékeket (**75a-b**, **76a-b**). *para*-Nitro benzilazid és *in situ* generált acetilén reakciójával 57%-os hozammal sikerült a megfelelő triazolt (**74a**) előállítanunk. A nehézvízzel végzett kísérletben, a korábbiaktól eltérően, azt tapasztaltuk, hogy molekulánként több mint két deutériumatom épült be (**74b**). A rutin tömegspektrum (GC-MS) alapján levont következtetésünket később nagyhatékonyságú tömegspektrometria (HRMS) és NMR mérések segítségével is igazoltuk és megállapítottuk, hogy a minta közelítőleg 74:23:3 arányban tetra-, tri- és dideuterotriazolok keveréke. Monodeuteroszármazék nem volt jelen számottevő mértékben. Az  $^1\text{H}$ - és  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumok felvételével a deutériumatomok molekulán belüli helyét is sikerült meghatározni: kettő a triazolgyűrű 4-es és 5-ös pozíciójában, míg a továbbiak a benzilhelyzetű szénen helyezkednek el. A felvett  $^1\text{H}$ -NMR spektrum alapján a triazolgyűrűben 90,3%-os, míg a benzil pozícióban 92,6%-os deuteráltsági fokot határoztunk meg. Szekunder benzilaziddal igen jó hozamokat értünk el mind a  $\text{C}_2\text{H}_2$ , mind a  $\text{C}_2\text{D}_2$  „gázzal” kiváltott reakcióban (**77a-b**). Azidometil-fenilszulfiddal rendre 67% (**78a**) és 68% (**78b**) hozamot sikerült elérni. Változatos funkciós csoportokat hordozó alifás azidokkal ugyancsak jó hozamokat tudtunk elérni, ciano- és klórszármazékokkal csakúgy, mint telítetlen alkilláncú azidokkal (**79a-b**, **80a-b**, **81a-b**). A 4,5-dideutero származékoknál hasonlóan jó hozamokat tapasztaltunk. Mint arra Kuang és munkatársai korábban rámutattak, aril-azidok is reakcióba vihetők *in situ* generált acetilénnel réz(I)-katalizátorok hatására. Az általunk kidolgozott körülmények között közepes hozamban sikerült izolálnunk a *para*-metoxi-azidobenzolból képződő triazolszármazékokat (**82a**, **b**).



Termék		Reakció- idő [h]	Hozam [%]	Termék		Reakció- idő [h]	Hozam [%]	Deuteráltság [%]	
	73a	6	90		73b	6	81	91,4%	
	74a	6	57		74b	6	84	90,3%; benzil helyzetben 92,6%	
	75a	6	74		75b	6	81		89,9%
	76a	6	79		76b	6	86		n. a. <sup>b</sup>
	77a	40	92		77b	40	86	92,9%	
	78a	6	67		78b	6	68	93,2%	
	79a	6	81		79b	6	91	91,9%	
	80a	6	59		80b	16	66	94,2%	
	81a	16	69		81b	16	70	92,5%	
	82a	16	64		82b	16	42	92,7%	

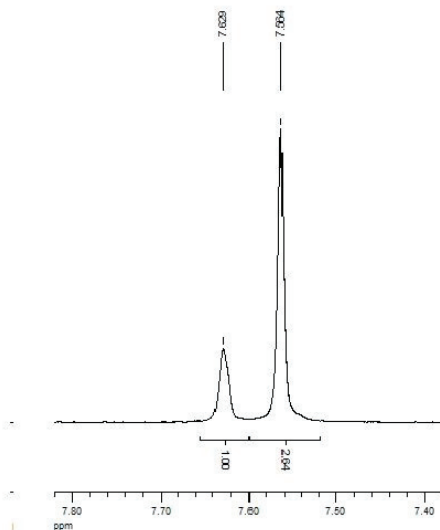
<sup>a</sup> Reakciókörmények: 0,44 mmol azid, 0,022 mmol (5 mol%) CuI, 0,22-0,23 g (techn. tisztaság,  $\geq 2,6$  mmol) kalcium karbid, 170  $\mu$ l H<sub>2</sub>O vagy D<sub>2</sub>O, 335  $\mu$ l Et<sub>3</sub>N.

<sup>b</sup> A deutériumtartalom az <sup>1</sup>H-NMR spektrum alapján, jelátfedés miatt, nem határozható meg pontosan.

### 3. táblázat: Az általunk előállított 1,2,3-triazolok és deuterált származékaik

## A deutérium beépülésével kapcsolatban tett további megfigyelések

A deutérium beépülésével kapcsolatban két érdekes megfigyelést tettünk. Szembetűnő volt, hogy a  $^1\text{H}$ -NMR spektrumban jelentkező, a 4-es és 5-ös pozíciójú protonoknak megfelelően eltérő jelek intenzitása eltér, rendszerint 2-3-szoros az integrálok aránya. Szemléltetésként az általunk előállított 5-(1H-1,2,3-triazol-1-il)pentánnitril-4,5-d $_2$  (**79b**) korábban már bemutatott  $^1\text{H}$ -NMR spektrumának megfelelő részletét emeljük ki, a nagyobb kémiai eltolódású jel integrálját önkényesen egységnyiinek választva.

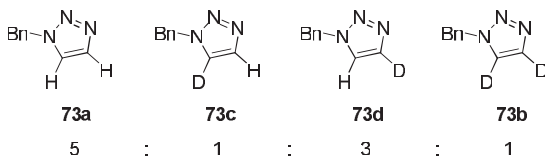


**22. ábra:** Triazol gyűrűhidrogének jelei a 5-(1H-1,2,3-triazol-1-il)pentánnitril-4,5-d $_2$  (**79b**)  $^1\text{H}$ -NMR spektrumában

A jelek eltérő intenzitásából arra következtethetünk, hogy a termék kialakulása során izotópeffektus lép fel. Ez érintheti magát az acetilén felszabadulását, a réz(I)-acetilid képződését, illetve a triazolil-réz-intermedier protonolízisét/deuterolízisét is. A jelenség további tanulmányozást igényel, vizsgálata elsősorban a mechanizmusvizsgálatok számára lehet hasznos.

A mintákból kimutatható 5-10% prócium jelenléte is felkeltette érdeklődésünket. Mivel a deuterálási reakciók során igyekeztünk „vízmentes” körülmények között, tehát a lehetséges próciumforrásokat kizárva dolgozni, ezt az arányt indokolatlanul magasnak

találtuk. A jelenség lehetséges magyarázata, hogy a korábban megfigyelt izotópeffektus miatt a keletkező triazolban feldúsul a reakcióelegyben nyomokban jelenlévő prócium. (A kísérletekhez használt nehézvíz névleges deutériumtartalma 99% feletti.) Ennek a feltételezésnek az ellenőrzésére a benzilaziddal végzett tesztreakciót megismételtük  $\text{H}_2\text{O}/\text{D}_2\text{O}$  egy-egy arányú keverékével. A minta vizsgálata azt mutatta, hogy a termék közelítőleg 70% próciumot tartalmazott, szemben az izotópeffektus hiányában várható 50%-val. A 4-es és 5-ös pozícióban deuterált monodeuteroszármazékok eltérő mennyisége itt is megfigyelhető volt. A minta összetétele az elvégzett vizsgálatok szerint: 5:1:3:1 (4H,5H: 4H,5D: 4D,5H: 4D:5D).



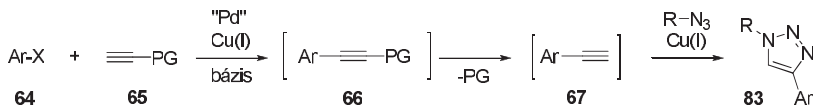
**23. ábra:** A  $\text{H}_2\text{O}$ - $\text{D}_2\text{O}$  1:1 arányú keverékével végzett kísérletben megfigyelt termékeloszlás.

### 3.2 SAJÁT EREDMÉNYEK II. - 4-aril-1,2,3-triazolok előállítása szekvenciális együst eljárással

#### Szekvenciális Sonogashira – CuAAC reakció

Az acetilén kémiai reakcióinak két gyakran alkalmazott átalakítása a palládium-katalizált, réz(I) segédkatalizátorral segített Sonogashira reakció, melynek során aril-halogenideket kapcsolnak terminális alkinekkel, valamint a terminális alkinek réz(I) katalizálta „klikk” reakciója (CuAAC reakció) azidokkal, mellyel 1,2,3-triazolok nyerhetők.

A két reakció között több közös pontot is találunk: a mechanizmusjavaslatok szerint mindkét reakcióban a terminális acetilénből *in situ* kialakuló réz(I)-acetilid a reaktív köztitermék, aminek kialakulását a reakcióelegyben jelenlévő bázis segíti. A kapcsolódási pontok felvetik annak lehetőségét, hogy a két reakciót együst eljárásként, szekvenciálisan végrehajtva aril-halogenidekből közvetlenül 4-aril-1,2,3-triazolokhoz (**83**) jussunk. Munkánk során megvizsgáltuk, lehetséges-e a teljes, három részlépéses reakciósort együst eljárásként, a köztitermékek izolálása nélkül végrehajtani.

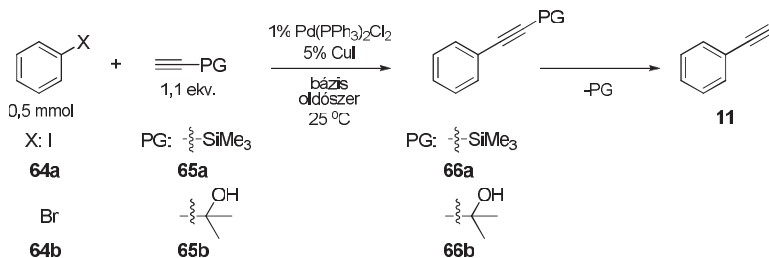


24. ábra: A tervezett együst eljárás részlépései

Az acetiléngáz nehéz kezelhetőségére tekintettel, és a kétszeres arileződést elkerülendő, a szén-szén hármaskötésű részletet egyszerűen védett acetilénszármazék, etiniltrimetilszilán (**65a**) vagy 2-metilbut-3-in-2-ol (**65b**) formájában terveztük az aromás vázhoz kapcsolni. Ezt követően a védőcsoport eltávolításával szabaddá váló acetilénrészletet a megfelelő szerves aziddal reagáltatva kaphatjuk a kívánt 1,4-diszubsztituált 1,2,3-triazolt.

#### Saját vizsgálatok

A szekvenciális eljárás kidolgozását az arilhalogenidek és a védett acetilénszármazékok közötti Sonogashira kapcsolás, és az azt követő védőcsoport-eltávolítás vizsgálatával kezdtük. Ebben támaszkodhattunk az irodalmi előzményekre.



**25. ábra:** A Sonogashira kapcsolás és védőcsoport eltávolítás modellreakciója

Az előkísérletekhez jódbenzolt (**64a**) választottunk modellvegyületnek. A későbbiekben vizsgáltuk a jódbenzol esetében legjobbnak talált körülmények kiterjesztheségét kevésbé reaktív aromás brómvegyületekre, például brómbenzolra (**64b**) is. A módszerfejlesztés során döntően etiniltrimetilszilánt (**65a**) használtunk védett acetilén-származékként. Néhány előkísérlet végeztünk az olcsóbb 2-metil-3-butin-2-ollal (**65b**) is, de a védőcsoport eltávolítása, a tervezett szekvenciális eljárás második lépése, még erőlyes körülmények között (toluol, 2 ekv. KOH, 90 °C, 24 h) sem ment végbe teljesen, így a továbbiakban csak a trimetilszilil-csoporttal védett acetilénnel (**65a**) végeztünk vizsgálatokat. Az előzetes kísérletek alapján a szén-szén kötéssel kapcsolódó védőcsoporttal ellentétben a trimetilszilil védőcsoport tetrabutylammónium-fluoriddal már szobahőmérsékleten is könnyen eltávolíthatónak bizonyult, a hasítási reakció szobahőmérsékleten néhány perc alatt teljesen végbement.

Palládiumforrásként 1 mol% bisz(trifenilfoszfano)-palládium(II)-dikloridot ( $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ ), rézforrásként 5 mol% réz(I)-jodidot (CuI) használtunk. Bázisként 2 ekvivalens mennyiségű diizopropilamint (DIPA) alkalmaztunk. Több lehetséges oldószert, így toluolt, diklórmetánt, etanolt is kipróbáltunk; továbbá megvizsgáltuk a diizopropilamin, mint szekunder amin és a trietilamin (TEA), mint tercier amin oldószerként való alkalmazásának lehetőségét is. A Sonogashira kapcsolási lépés során ügyeltünk arra, hogy a levegőt kizárjuk, ezért a reakciókat argon atmoszférában végeztük.

Tapasztalatainkat összegezve elmondhatjuk, hogy a felsorolt oldószerek közül az etanol és a diizopropilamin mutatkoztak legelőnyösebbnek a jódbenzol (**64a**) és etiniltrimetilszilán (**64a**) kapcsolására és az azt követő védőcsoport eltávolításra. Diizopropilaminban és trietilaminban egyaránt végbement a kapcsolási reakció, de míg előbbi

bázis esetében a keletkező hidrojodid só finom eloszlású csapadékként jelent meg, utóbbinál összeállt, ami megnehezítette a reakcióelegy kevertetését.

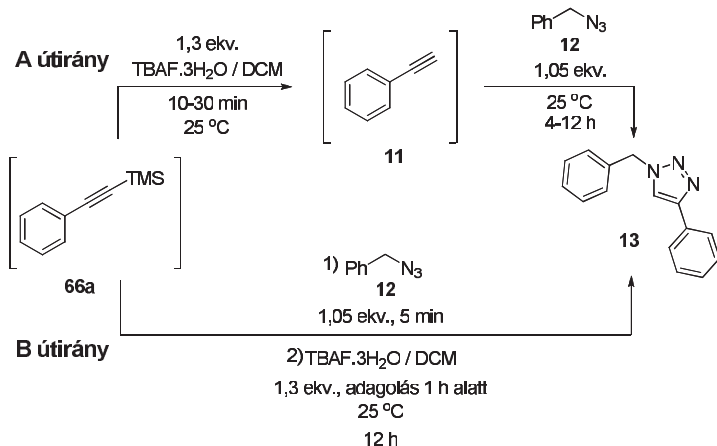
Két ekvivalens diizopropilamint tartalmazó etanolban és tiszta diizopropilaminban a Sonogashira kapcsolás 2-3 óra alatt teljesen végbement szobahőfokon, amiről gázkromatográfiás vizsgálattal győződünk meg.

Az etiniltrimetilszilán **(65a)** mellékreakcióként fellépő homokapcsolása, mely bisz(trimetilszilil)-butadiint **(84)** eredményez, diizopropilaminban, mint oldószerben kifejezettebb, mint két ekvivalens diizopropilamint tartalmazó etanolban (1,0 ekvivalens mennyiségű etiniltrimetilszilánt alkalmazva 6% melléktermék keletkezett az előbbi, 4% az utóbbi esetben, a bisz(trimetilszilil)-butadiin **(84)** és a trimetilszilil-fenilacetilén **(66a)** összmenyiségére vonatkoztatva).

Mivel a homokapcsolt melléktermék a reakcióban résztvevő fémvegyületek oxidált formájának redukációjakor is létrejöhet, a mellékreakció visszaszorítására nátrium-aszkorbát adagolásával próbálkoztunk, de ez nem vezetett eredményre, az adalék hatására nem történt érdemi változás. A mellékreakcióra tekintettel a védett acetilént **(65a)** enyhe feleslegben (1,1 ekv.) alkalmazva biztosítottuk az aromás jódegyület teljes konverzióját.

A trimetilszilil védőcsoport eltávolítása már szobahőfokon is könnyen végbement. A tetrabutylammónium-fluorid-trihidrátot diklórmétános oldat formájában adtuk a reakcióelegyhez, és már a 10-15 perccel a reagens hozzáadása után vett minták gázkromatográfiás elemzése is a védőcsoport teljes hasadását mutatta.

A keresztkapcsolási reakció és a védőcsoport eltávolíthatóságának vizsgálata után megvizsgáltuk, lehetséges-e a teljes, háromlépéses reakciósort együst eljárásként végigvinni. A vizsgálatokat, korábbi tapasztalatainkra támaszkodva, tiszta diizopropilaminban és két ekvivalens mennyiségű diizopropilamint tartalmazó etanolban végeztük. A CuAAC reakcióhoz nem adtunk külön rézforrást a rendszerhez, hanem az első lépésnél hozzáadtott, tehát a reakcióelegyben már jelenlévő, réz(I)-jodid formájában bevitt réz töltötte be a katalizátor szerepét. Szerves azidként benzilazidot **(12)** használtunk az előkísérletekben. Választásunkat az indokolja, hogy a benzilazid könnyen hozzáférhető és irodalmi példák alapján rendszerint készségesen vesz részt CuAAC reakciókban.



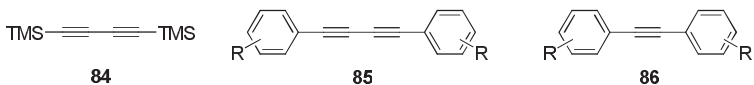
**26. ábra:** A védőcsoport eltávolítás és a CuAAC reakció kivitelezése, a reagensek és az azid reaktáns adagolása

A trimetilszilil-csoporttal védett fenilacetilén (**66a**) szintézise után a további lépéseket kezdetben az 26. ábra „A” útírányának megfelelően hajtottuk végre, tehát először a védőcsoportot lehasító reagenst adtuk a reakcióelegyhez, és a benzilazid (**12**) hozzáadására csak a hasítási lépés teljes végbemenetele után került sor. Azt tapasztaltuk, hogy a kívánt termék mellett, melléktermékként, a szabad fenilacetilén (**11**) homokapcsolásával kialakuló 1,4-difenil-butadiin (**87**) is megjelent a reakcióelegyben. Ennek a nem kívánt folyamatnak a visszaszorítása érdekében változtattunk a fluoridforrás és az azid adagolásának sorrendjén. Előbb az azidot adtuk a reakcióelegyhez, ezzel biztosítva, hogy a szabadbá váló alkin számára már a kezdetektől jelen legyen a reakciópartner. A tetrabutilammónium-fluorid oldatát csak ezt követően, kis részletekben adtuk a reakcióelegyhez egy óra alatt. Az alkin fokozatos felszabadításával igyekeztünk a fenilacetilén koncentrációját alacsonyan tartani, amitől a homokapcsolási reakció visszaszorulását vártuk. A mérési eredmények igazolták elgondolásunk helyességét. Az alábbi táblázat a butadiinszármazék (**85**) arányát adja meg a butadiinszármazék (**85**) és a triazol (**13**) együttes mennyiségéhez viszonyítva.

oldószer, bázis	útirány	melléktermék aránya
DIPA	„A”	9%
	„B”	4%
etanol, 2 ekv. DIPA	„A”	4%
	„B”	1%

**4. táblázat:** *A melléktermékként keletkező 1,4-difenil-butadiin aránya*

További mellékreakció lehet az első lépésben el nem reagált aril-halogenid Sonogashira kapcsolása a szabaddá vált arilacetilénnel. Ily módon szimmetrikusan szubsztituált diarilacetilének (**86**) keletkezhetnek. Az optimálisnak talált körülmények között az első kapcsolási lépés teljességéből adódóan ez a melléktermék egyáltalán nem, vagy csak nyomokban volt kimutatható a reakcióelegyből vett mintákban. A lehetséges melléktermékeket a 27. ábra mutatja be.



**27. ábra:** *A szekvenciális eljárás lehetséges melléktermékei*

Mint a 4. táblázatból kitűnik, az etanol és 2 ekvivalens mennyiségű DIPA bázis, valamint a „B”-vel jelölt adagolási mód együttes alkalmazása bizonyult a legeredményesebbnek. Ily módon sikerült 1% alá csökkentenünk a diaril-butadiin (**85**) melléktermék részarányát. Az előkísérletek alapján a sorozatkísérletekhez ezeket a körülményeket választottuk.

A sorozatkísérletekben csökkentettük a trimetilszilil védőcsoport hasításához használt TBAF·3H<sub>2</sub>O mennyiségét az előkísérletekben alkalmazott mennyiséghez képest. Bár a kísérletek során 1,1 ekvivalens etiniltrimetilszilánt használtunk, az időközbeni mintavételek miatt ennél valamivel kevesebb, 1,05 ekv. fluoridforrás is elegendőnek bizonyult a védőcsoport teljes eltávolításához.



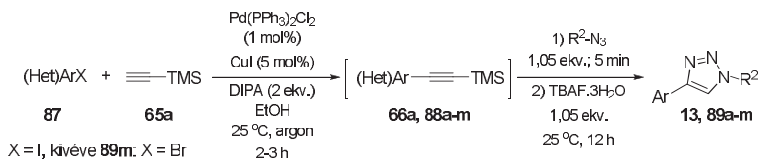
## A termékek izolálása

A reakciósor végbemeneteléről gázkromatográfiás vizsgálattal győződünk meg. Néhány általunk előállított triazolszármazék (**89r** és **89s**) nem elég illékony a gázkromatográfiás méréshez, de a terminális alkin elfogyása ezekben az esetekben is jelezte az utolsó részreakció végbemenetelét. A keletkező 4-aril-triazolok vékonyréteggromatográfiásan is könnyen detektálhatók 254 nm hullámhosszú UV-fény segítségével, ami megkönnyítette oszlopkromatográfiás tisztításukat.

Miután a harmadik reakciólépés végbemeneteléről meggyőződünk, a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároltunk. Ezzel az alkalmazott aminbázis maradékát is eltávolítottuk, ami az ezt követő kromatográfiás elválasztás hatékonyságát rontotta volna. A bepárlás után visszamaradt anyagból oszlopkromatográfiával, szilika tölteten, hexán–etil-acetát eluenseleggyel segítségével különítettük el a kívánt termékeket.

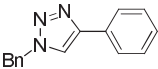
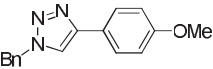
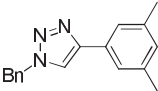
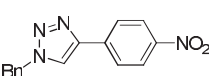
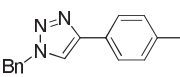
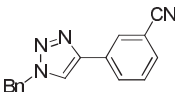
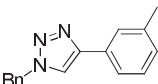
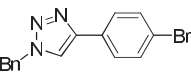
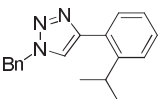
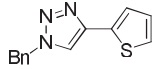
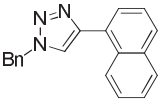
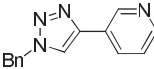
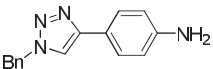
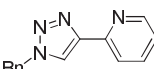
Mivel a lehetséges fő szerves szennyezők, például diaril-butadiin (**85**), elreagálatlan szerves azid rendszerint jóval kevésbé kötődnek a szilika töltethez mint az izolálni kívánt triazolok, ezért az oszlopkromatográfiánál gyorsabb tisztítási eljárás lehet, ha a bepárolt reakcióelegyet szilika töltetre visszük, hexánnal kimossuk a fő szennyezőket, majd kellően poláris hexán–etil-acetát eluenseleggyel lemossuk a triazolt és végül átkristályosítással tisztítjuk a terméket. Mi az átkristályosítással járó veszteségek elkerülése érdekében inkább az oszlopkromatográfia mellett döntöttünk.

## Sorozatkísérletek I. – aril-halogenidek vizsgálata



**28. ábra:** Szekvenciális Sonogashira-CuAAC eljárás általános egyenlete

Az első kísérletsorozatban a jódenzollal kidolgozott eljárás kiterjesztheségét vizsgáltuk különböző helyettesítőket hordozó jódbenzol-származékokra és más (hetero)aromás jódvegyületekre. Azidként a CuAAC reakciókban gyakran alkalmazott benzilazidot használtuk. Az elért eredményeket az 5. táblázat foglalja össze.

Termék	Hozam [%] <sup>a</sup>	Termék	Hozam [%] <sup>a</sup>
	<b>13</b> 70		<b>89g</b> 57
	<b>89a</b> 74		<b>89h</b> 32
	<b>89b</b> 76		<b>89i</b> 62
	<b>89c</b> 76		<b>89j</b> 60
	<b>89d</b> 65		<b>89k</b> 54
	<b>89e</b> 55		<b>89l</b> 63
	<b>89f</b> 70		<b>89m<sup>b</sup></b> 53

<sup>a</sup> Izolált termékekre vonatkoztatott hozam.

<sup>b</sup> 2-Brómpiridinből kiindulva.

### 5. táblázat: Az általunk előállított 1-benzil-4-aril-1,2,3-triazolok

A *meta* illetve *para* pozíciókban kis térigényű alkil helyettesítőket hordozó származékok (**89a,b,c**) esetében az etiniltrimetilszilán Sonogashira kapcsolása a jódbenzolnál tapasztaltakhoz hasonló hatékonysággal ment végbe, a teljes konverzió eléréséhez mintegy két órára volt szükség. Ezzel ellentétben a nagy térigényű *orto*-izopropil csoport (**89d**) jelentősen lassította a Sonogashira kapcsolást, a teljes konverzió elérése lényegesen hosszabb reakcióidőt igényelt. Az egy nap elteltével vett minta már megfelelő konverziót mutatott. A Sonogashira kapcsolást követő reakciólépések és kromatográfias tisztítás után jó hozamban kaptuk a megfelelő triazolokat. 1-Jódnaftalinból mint kondenzált aromás jódvegyületből

kiindulva 55%-os hozamban sikerült izolálnunk a **89e** triazolszármazékot a háromlépéses, szekvenciális szintézis végén.

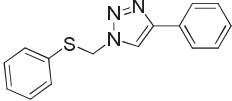
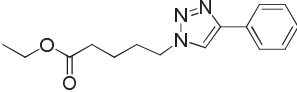
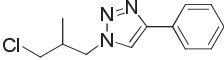
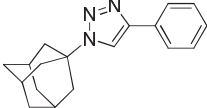
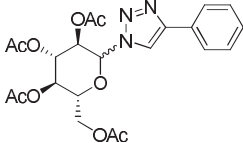
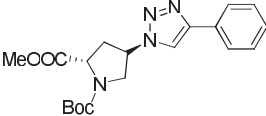
Az aromás gyűrűhöz kapcsolódó elektronküldő funkciók csoportok, mint a *para*-helyzetű amino- és metoxi-csoportok jelenlétében sikerült jó hozamban izolálnunk a megfelelő végtermékeket (**89f-g**). Bár az erősen elektronszívó nitro-csoport számottevően csökkentette az elért hozamot (**89h**), jó hozamot értünk el a szintén elektronszívó nitril-csoport jelenlétében is (**89i**). A jód- és brómbenzollal végzett előkísérletek azt mutatták, hogy az eljárás körülményei között csak a jódbenzol vihető keresztkapcsolási reakcióba trimetilszilil-védett acetilénnel. Ezt kihasználva lehetőség nyílt 4-bróm-jódbenzolon szelektíven végrehajtani a palládium katalizálta keresztkapcsolási reakciót és a **89j** brómszármazékot előállítani. A reakciót GC-MS technikával vizsgálva megállapítottuk, hogy várakozásainknak megfelelően csak a jód reagált, a bróm helyettesítésével levezethető köztermékek illetve triazolszármazék a felvett kromatogramokban nem voltak kimutathatók. Az ily módon hozzáférhető brómszármazékok azért is előnyösek, mert a bróm jelenléte lehetőséget kínál a keletkező triazolszármazékok továbbalakítására. Megjegyzendő, hogy a Sonogashira reakció, és általában a palládiumkatalizált átalakítások, sikeressége erősen függ az alkalmazott foszfánligandumtól. Más ligandumok illetve erélyesebb körülmények között aromás bróm-, sőt klórvegyületek is Sonogashira kapcsolásba vihetők, de az általunk kidolgozott szekvenciális eljárás ilyen irányú kiterjeszhetőségét nem vizsgáltuk.

További vizsgálatok tárgyát képezte heteroaromás helyettesítők bevétele a triazolváz 4-es pozíciójába. 2-Jódtiofénből és 3-jódpiridinből kiindulva, a trimetilszilil védőcsoport eltávolítása és a réz(I)katalizált azid-alkin reakció után közepes hozamban jutottunk a megfelelő 4-hetaril triazolokhoz (**89k, l**). A brómbenzollal ellentétben a 2-brómpiridin már kellően reaktívnak bizonyult ahhoz, hogy átalakításba vigyük és végül 53%-os hozamban kaptuk a 2-piridil részlettel szubsztituált triazolt (**89m**).

## Sorozatkísérletek II. – azidok vizsgálata

Az aromás halogenidek vizsgálatát követően a szóba jöhető azidrésztetekre összpontosítottuk figyelmünket. Várakozásainknak megfelelően az *in situ* generált aromás alkin készségesen reakcióba lépett olyan alifás azidokkal, mint azidometil-fenilszulfid, 5-azidovaleriánsav etilészter és 1-azido-3-klór-2-metilpropán, jó hozamban adva a kívánt termékeket (**89n-p**). A nagy térigényű adamantilazidból kiindulva ugyanakkor jóval szerényebb, mindössze 24%-os hozammal tudtuk izolálni az 1-adamantil-4-fenil triazolt

(89q). Ennek valószínű magyarázata, hogy a nagy térigényű adamantil-csoport lassítja a CuAAC reakciót, és így a más esetekben háttérbe szoruló mellékreakció, a szabad terminális alkin homokapcsolása, nagyobb súllyal jelenik meg. Ezen feltevésünket látszik igazolni, hogy a szokásos egy éjszakás kevertetéssel szemben 60 óra alatt fogyott el a szabad fenilacetilén és a kromatográfiás vizsgálatok elreagálatlan adamantilazid, illetve nagy mennyiségű 1,4-difenil-butadiin (85) jelenlétét mutatták.

Termék	Hozam [%] <sup>a</sup>
	77
	58
	69
	24
	54
	61

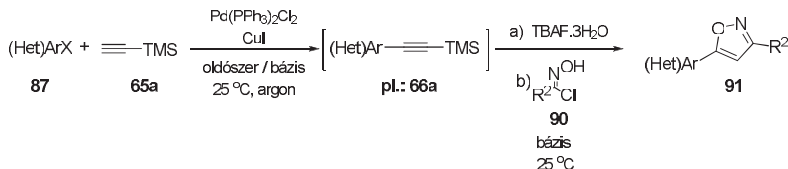
**6. táblázat:** Az általunk előállított 1-alkil-4-fenil-1,2,3-triazolok

Az általunk kidolgozott együst eljárást sikerrel alkalmaztuk természetes vegyületek, egy cukor és egy aminosav védett származékainak átalakítására is. A megfelelő triazolszármazékokat (**89r** és **89s**) közepes hozamban sikerült izolálnunk.

### Kapcsolódó kísérletek

Néhány kísérletet végeztünk annak érdekében, hogy az eljárást 3,5-diszubsztituált izoxazolokra is kiterjesszük. Ebben az esetben azid helyett oximoil-kloridokból bázis hatására

*in situ* képződő nitril-oxid a reakciópartner. A tervezett eljárás általános reakcióegyenletét a 28. ábra mutatja be.



**28. ábra:** Az együsti eljárás tervezett kiterjesztése 3,5-diszubsztituált izoxazolokra

Az előkísérletekben jódbenzolból (**64a**) etiniltrimetilszilánnal (**65a**) a már korábban ismertetett módon állítottuk elő a megfelelő, trimetilszilil-csoporttal védett arilacetilént (**66a**), majd ezt követően tetrabutilammónium-fluoriddal hasítottuk a védőcsoportot, majd ezután hozzáadtuk a reakcióelegyhez a benzaldehidből képzett reagenst, N-hidroxibenzimidoil-kloridot. Bázisként a korábbiaknak megfelelően diizopropilamint használtunk.

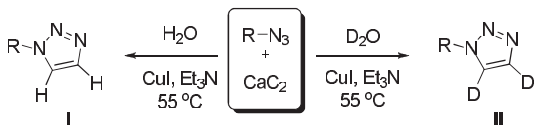
Az elvégzett kromatográfiás vizsgálatok (GC-MS) az mutatták, hogy több izoxazol izomer és más heterociklusos termékek is keletkeztek. Bár a felvett tömegspektrumokat megfelelő adatbázissal összevetve sikerült olyan csúcsot azonosítanunk a kromatogramban, mely igen nagy valószínűséggel a kívánt szerkezetű terméknek felel meg, ám a tesztreakciókban elért szelektivitás igen gyenge volt, így ezeket a vizsgálatokat nem folytattuk.

## 4.1 Összefoglalás

A réz(I)-katalizált azid-alkin cikloaddíciós reakciók témakörében folytatott kutatásaink két szűkebb területet ölelnek fel:

#### 4,5-*H*-1,2,3-triazolok és deuterált analógjaik előállítása *in situ* generált acetilénnel

A CuAAC reakció elterjedésével nemcsak a triazolgyűrű szénatomjain helyettesítőket hordozó 1,2,3-triazolok, hanem ezek szubsztituátlan származékai iránt is megnőtt az igény. E vegyületek előállítására kézenfekvő megoldás lenne acetilén és a megfelelő azidok reakciója. Ugyanakkor az acetilén használata egyszerű laboratóriumi körülmények között sokszor nehézkes. A probléma leküzdésére megvizsgáltuk, hogy lehetséges-e kalcium-karbidból *in situ* generált acetilén alkalmazásával előállítani a kívánt termékeket.



**1. ábra.: In situ generált acetilén alkalmazása triazolok szintézisében**

Olyan réz(I)katalizált eljárást dolgoztunk ki, mely lehetővé teszi 1-es helyzetben monoszubsztituált triazolok előállítását változatos szerkezetű szerves azidokból, acetilénforrásként könnyen és olcsón hozzáférhető kalcium-karbidot használva. Az acetilén felszabadításához nehézvizet használva egyszerűen vihetünk be deutériumatomokat a heterociklusos vázba, miáltal izotópjelzett termékekhez juthatunk.

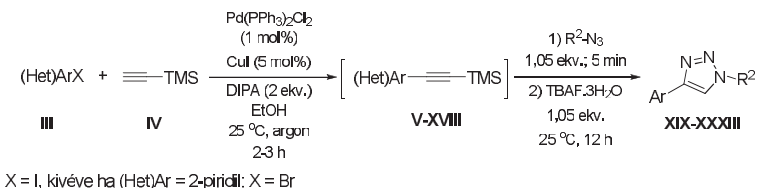
Vizsgálataink során megfigyeltük, hogy a termékek próciumtartalma magasabb, mint az a reakcióhoz használt nehézzvíz próciumtartalma alapján várható, ami izotópeffektus fellépésére utal.

## 4-aryl-1,2,3-triazolok előállítása szekvenciális együst eljárással

Az acetilén kémiaiájának két gyakran alkalmazott átalakítása a palládiumkatalizált, réz(I) segédkatalizátorral segített Sonogashira reakció, melynek során arilhalogenideket

kapcsolnak terminális alkinekkal, valamint a terminális alkinek réz(I) katalizálta „klikk” reakciója (CuAAC reakció) azidokkal, mellyel 1,2,3-triazolok nyerhetők.

A két reakció között több közös pontot is találunk: a mechanizmusjavaslatok szerint mindkét reakcióban a terminális acetilénből *in situ* kialakuló réz(I)-acetilid a reaktív köztermék, aminek kialakulását a reakcióelegyben jelenlévő bázis segíti. A kapcsolódási pontok felvetik annak lehetőségét, hogy a két reakciót együst eljárásként, szekvenciálisan végrehajtva aril-halogenidekből közvetlenül 4-aril-1,2,3-triazolokhoz jussunk. Munkánk során megvizsgáltuk, lehetséges-e a teljes, három részlépéses reakciósort együst eljárásként, a köztermékek izolálása nélkül végrehajtani.



## 2. ábra: Szekvenciális Sonogashira-CuAAC eljárás általános egyenlete

Sikerült olyan együst eljárást kidolgoznunk, mely lehetővé teszi, hogy jódbenzolból és szubsztituált származékaiból, illetve más hetero(aromás) jódegyületekből kiindulva 4-aril-1,2,3-triazolokat állítsunk elő együst eljárással. A három reakciólépést magába foglaló eljárás közepes-jó hozamban eredményezte a kívánt triazol-származékokat. A reakciósor esetenként heteroaromás brómvegyületekre (pl. 2-bróm-piridin) is kiterjeszthető volt. Kiemelendő, hogy az eljárás enyhe reakciókörülményeket igényel és a szubsztrátok széles körére alkalmazható.



## 4.2 Summary

Our research in the field of Azide-Alkyne Cycloaddition (CuAAC) reactions covers two topics:

### **Synthesis of 4,5-*H*-1,2,3-triazoles and their deuterated analogues using *in situ* generated acetylene**

The reaction of acetylene and corresponding azides would offer a straightforward way for the synthesis of 1-monosubstituted 1,2,3-triazoles. However, the use of gaseous acetylene is often problematic under usual laboratory conditions. We investigated whether it is possible to synthesize the desired compounds using acetylene *in situ* generated from calcium carbide.

A method has been developed that allows the synthesis of 1-monosubstituted 1,2,3-triazoles employing various organic azides and calcium carbide as cheap and readily available acetylene source. By the use of heavy water to generate acetylene, deuterium atoms can be easily introduced into the heterocyclic scaffold, affording isotope labeled products.

### **Sequential one-pot synthesis of 4-aryl-1,2,3-triazoles**

The common points between palladium catalysed, copper(I) co-catalysed Sonogashira reaction and copper(I) catalysed „click” reaction (CuAAC reaction) of terminal alkynes with azides open up the possibility of performing the two reactions as a one-pot procedure in a sequential manner to obtain 4-aryl-1,2,3-triazoles directly from aryl halides. In our study we investigated whether it is viable to perform the whole three-step procedure as a one-pot reaction, without isolating intermediates.

A one-pot procedure was developed that allows the conversion of iodobenzene, its substituted derivatives and other (hetero)aromatic compounds to 4-aryl-1,2,3-triazoles. The procedure that incorporates three reaction steps afforded the desired triazole derivatives in moderate to good yields. The reaction sequence could be occasionally extended to bromoaryl compounds (eg. 2-bromopyridine). It is noteworthy to mention that the procedure requires mild conditions and can be applied to a wide variety of substrates.

## 5. Kísérleti rész

**Általános megjegyzések:** Minden kiindulási anyag és oldószer, amennyiben másképp nem jeleztük, kereskedelmi forgalomban (Aldrich, Alfa Aesar, Merck, Molar) kapható és további tisztítás nélkül került felhasználásra. A trietilamint előzetesen kalcium-hidridről desztillálva vízmentesítettük. A nehézvízzel végzett kísérletekhez a Cambridge Isotope Laboratories Inc. által forgalmazott, 99,9% deutériumtartalmú nehézvizet használtunk.

Az analitikai vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálatokat a Merck által gyártott, szilikagél réteganyagú kromatográfiás lapokon végeztük (Merck DC, 0,25 mm Kieselgel 60 F<sub>254</sub>), a foltokat 254 nm hullámhosszú UV-fénnyel jelenítettük meg. A célvegyületek oszlopkromatográfiás tisztítását Merck szilikagél 60-on (0,040–0,063 mm szemcseméret) végeztük, eluensként változó összetételű hexán izomerelegy–etil-acetát elegyeket alkalmazva. A flash kromatográfiás tisztításokhoz Merck vékonyrétegekromatográfiás szilikagél (szemcseméret kisebb mint 0,063 mm) használtunk, szintén hexán izomerelegy – etil-acetát elegyeket illetve esetenként tiszta etil-acetátot használva eluensként.

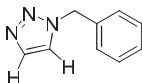
Az <sup>1</sup>H és <sup>13</sup>C NMR spektrumokat (kivéve a **89s** jelű vegyület spektrumait) Bruker DRX-250 spektrométeren vettük fel deuterokloroform oldószerben. A **89s** vegyület spektrumait HCN triple resonance mérőfejjel felszerelt Varian VNMRs 600 MHz készüléken rögzítettük. A kémiai eltolódásokat (δ) parts per million (ppm) egységekben adtuk meg, belső sztenderdként az alkalmazott oldószer jeleit: δ = 7,26 (<sup>1</sup>H), δ = 77,0 (<sup>13</sup>C), vagy ahol ez nem volt lehetséges, ott a tetrametilszilán (δ = 0,00) jelét használva. A csatolási állandókat (J) hertzben (Hz) adtuk meg. A felhasadások jelölésére a következő jelöléseket alkalmaztuk: s (szingulett), br s (széles szingulett), d (dublett), t (triplett), q (kvartett), sept (szeptett), dd (dublett dublett), m (multipltett). A gázkromatográfiás méréseket lángionizációs detektorral felszerelt HP 5890 gázkromatográfiás berendezéssel (30 m × 0,25 mm-es oszlop, 0,25 μm rétegvastagságú SPB-5 bevonat, H<sub>2</sub> vivőgáz) végeztük. A GC-MS mérésekhez Agilent 6890N gázkromatográfot (30 m × 0,25 mm-es oszlop, 0,25 μm rétegvastagságú HP-5MS bevonat, He vivőgáz) és hozzá csatolt Agilent 5973 tömegspektrométert (ionforrás: EI+, 70 eV, 230 °C, interface: 300 °C) használtunk. A kisleltérítési tömegspektrumok alapján végzett deutérium-tartalom-becsléshez (2. táblázat) a m/z = 158-tól m/z = 162-ig jelentkező csúcsok relatív intenzitásait használtuk, feltételezve, hogy a tiszta **13** spektrumában megfigyelhető relatív intenzitások érvényesek a mono- és dideuterált analógokra is, rendre +1 illetve +2 m/z egységgel eltolódva.

A nagyfelbontású tömegspektrumok felvétele Agilent 6210 Time of Flight tömegspektrométeren történt. Az előállított új vegyületek infravörös spektrumait Bruker IFS55 FTIR készülékkel, gyémántfejes totálreflexiós (single-reflection ATR) feltétellel vettük fel. Az olvadáspontokat kapillárisban, Büchi olvadáspontmérő készülékkel mértük, a korrigálatlan eredményeket három párhuzamos mérés átlagaként adtuk meg. Az olvadáspontok meghatározásához hexán izomerelegyből átkristályosított mintákat használtunk.

### Általános eljárás 1,2,3-triazolok előállítására

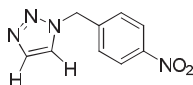
Réz(I)-jodidot (4,2 mg, 0,022 mmol, 5 mol%) és kalciumkarbidot (0,22-0,23 g, technikai tisztaságú,  $\geq 75\%$   $\text{CaC}_2$  tartalom, min. 2,6 mmol) 7 ml-es, csavaros kupakkal ellátott üvegcsébe mértünk. Ezt követően trietilamint (335  $\mu\text{l}$ , 2,40 mmol) és a megfelelő azidot (0,44 mmol) mértünk az üvegcsébe. Végül hirtelen mozdulattal desztillált vizet (170  $\mu\text{l}$ , 9,44 mmol) vagy nehézvizet (170  $\mu\text{l}$ , 9,35 mmol, 99.9% deutériumtartalom) adtunk a reakcióelegyhez és az üvegcsét szeptumos kupakkal szorosan lezártuk. Az üvegcsét előlegegített alumíniumblokkba helyeztük és a jelzett ideig  $55\text{ }^\circ\text{C}$ -on kevertettük. Az üvegcsét a blokkból kivéve hagytuk szobahőfokra hűlni, majd a kupak óvatos meglazításával megszüntettük a túlnyomást. A reakcióelegyet sósavval (2 ml,  $2\text{ mol/dm}^3$ ) összeráztuk, majd etil-acetáttal extraháltuk ( $3 \times 3\text{ ml}$ ). Az egyesített szerves fázist  $\text{MgSO}_4$ -on szárítottuk és a szárítószert kiszűrése után az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítottuk. A bepárlási maradékot szilikarétegen, hexán izomerelegy – etil-acetát eluens segítségével tisztítottuk. A kívánt termékeket a megfelelő frakciók bepárlásával nyertük. Az oldószernyomokat nagyvákuumban távolítottuk el.

### Az előállított termékek jellemzése

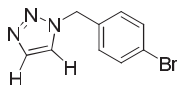


**1-Benzyl-1H-1,2,3-triazol (73a).**<sup>70,71</sup> Fehér, szilárd anyag, 63 mg, (90%, 0,40 mmol); op.  $56\text{--}58\text{ }^\circ\text{C}$ .  $R_f = 0,46$  (hexán izomerelegy : etil-acetát 1:1).  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7,61$  (s, 1 H), 7,41 (s, 1 H), 7,31-7,24 (m, 3 H), 7,20-7,15 (m, 2 H), 5,47 (s, 2 H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (62,5

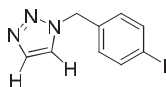
MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 134,6, 134,1, 129,0, 128,6, 127,9, 123,3, 53,8. MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = (159, 4 [M<sup>+</sup>]), 65 (23), 91 (100), 104 (19), 130 (74).



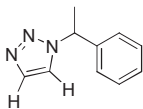
**1-(4-Nitrobenzil)-1H-1,2,3-triazol (74a).**<sup>72</sup> Naracsszínű, szilárd anyag, 51 mg, (57%, 0,25 mmol); op. 109-111 °C.  $R_f$  = 0,18 (hexán izomerelegy : etil-acetát 1:1). <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8,20-8,16 (m, 2 H), 7,74 (s, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,39-7,36 (m, 2 H), 5,68 (s, 2 H). <sup>13</sup>C-NMR (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 147,9, 141,8, 134,5, 128,4, 124,2, 123,7, 52,8. MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 175 (33), 159 (27), 149 (23), 129 (77), 120 (23), 116 (27), 106 (30), 103 (19), 89 (99), 78 (100), 63 (39), 51 (40).



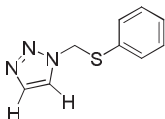
**1-(4-Brómbenzil)-1H-1,2,3-triazol (75a).**<sup>73</sup> Fehér, szilárd anyag, 77 mg, (74%, 0,33 mmol); op. 85-89 °C.  $R_f$  = 0,39 (hexán izomerelegy : etil-acetát 1:1). <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7,67 (s, 1 H), 7,49-7,43 (átfedő s és m, 3 H), 7,12-7,08 (m, 2 H), 5,48 (s, 2 H). <sup>13</sup>C-NMR (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 134,2, 133,7, 132,1, 129,5, 123,3, 122,7, 53,1. MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 239 (4), 237 (4, [M<sup>+</sup>]), 171 (58), 169 (58), 130 (100), 90 (48), 63 (21).



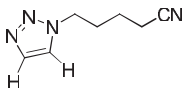
**1-(4-Jódbenzil)-1H-1,2,3-triazol (76a).** Fehér, szilárd anyag, 99 mg (79%, 0,35 mmol); op. 109-112 °C.  $R_f$  = 0,39 (hexán izomerelegy : etil-acetát 1:1). <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7,68-7,64 (átfedő s és m, 3 H), 7,49 (s, 1 H), 6,98-6,94 (m, 2 H), 5,47 (s, 2 H). <sup>13</sup>C-NMR (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 138,0, 134,3, 134,2, 129,6, 123,3, 94,3, 53,2. IR (ATR): 1485, 1466, 1422, 1404, 1305, 1284, 1215, 1157, 1110, 1078, 1031, 1008, 964, 931, 794, 760 cm<sup>-1</sup>. MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 285 (14, [M<sup>+</sup>]), 217 (48), 130 (100), 90 (54), 63 (16). HRMS: számított  $m/z$  [C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>IN<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup>: 285,9836; mért: 285,9837.



**1-(1-Feniletil)-1H-1,2,3-triazol (77a).**<sup>74</sup> Fehér, szilárd anyag, 70 mg (92%, 0,41 mmol); op. 45-47 °C.  $R_f$  = 0,55 (hexán izomerelegye : etil-acetát 1:1).  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,58 (s, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 7,29-7,14 (m, 5 H), 5,75 (q,  $J$  = 7,0 Hz, 1 H), 1,89 (d,  $J$  = 7,0 Hz, 3 H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 139,8, 133,6, 128,8, 128,3, 126,2, 122,1, 59,9, 21,2. MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 173 (6,  $[\text{M}^+]$ ), 144 (19), 130 (48), 105 (100), 77 (38), 51 (19).

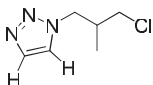


**1-((Feniltio)metil)-1H-1,2,3-triazol (78a).** Színtelen olaj, 56 mg, (67%, 0,295 mmol).  $R_f$  = 0,55 (hexán izomerelegye : etil-acetát 1:1).  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,58 (s, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,27-7,19 (m, 5 H), 5,58 (s, 2 H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 134,2, 132,2, 131,7, 129,4, 128,6, 122,9, 53,6. IR (ATR): 1582, 1472, 1439, 1410, 1268, 1217, 1108, 1064, 1023, 947, 782, 741, 710, 689  $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 191 (1,  $[\text{M}^+]$ ), 145 (13), 109 (20), 82 (100), 65 (14), 54 (26). HRMS: számított  $m/z$   $[\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_3\text{S} + \text{H}]^+$ : 192,0590; mért: 192,0587.

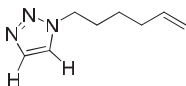


**5-(1H-1,2,3-triazol-1-il)pentánnitril (79a).** Színtelen olaj, 53 mg (81%, 0,36 mmol).  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,65 (s, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 4,40 (t,  $J$  = 6,8 Hz, 2 H), 2,35 (t,  $J$  = 6,8 Hz, 2 H), 2,09-1,97 (m, 2 H), 1,68-1,56 (m, 2 H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 133,8, 123,3, 118,9, 48,8, 28,9, 22,1, 16,4. IR (ATR): 3126, 2933, 2247, 1460, 1278, 1214, 1114, 1074, 1029, 950, 789, 703, 638  $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 150 (3,  $[\text{M}^+]$ ), 121

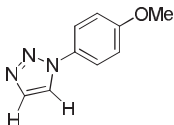
(27), 94 (35), 82 (46), 67 (19), 55 (100). HRMS: számított  $m/z$   $[C_7H_{10}N_4 + H]^+$ : 151,0978; mért: 151,0974.



**1-(3-Klór-2-metilpropil)-1H-1,2,3-triazol (80a).** Sárga olaj, 41 mg (59%, 0,26 mmol).  $^1H$ -NMR (250 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 7,68 (s, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 4,48-4,31 (m, 2 H), 3,45-3,32 (m, 2 H), 2,58-2,48 (m, 1 H), 1,04 (d,  $J$  = 7,0 Hz, 3 H).  $^{13}C$ -NMR (62,5 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 133,6, 124,3, 52,2, 47,2, 36,2, 15,4. IR (ATR): 3125, 2969, 1723, 1460, 1440, 1283, 1220, 1113, 1070, 1027, 950, 785, 728, 688, 641  $cm^{-1}$ . MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 159 (8,  $[M^+]$ ), 96 (15), 82 (100), 55 (69). HRMS: számított  $m/z$   $[C_6H_{10}ClN_3 + H]^+$ : 160,0636; mért: 160,0635.

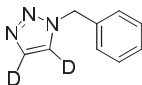


**1-(Hex-5-énil)-1H-1,2,3-triazol (81a).** Sárga olaj, 46 mg (69%, 0,30 mmol).  $^1H$ -NMR (250 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 7,65 (s, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 5,79-5,63 (m, 1 H), 5,00-4,91 (m, 2 H), 4,35 (t,  $J$  = 7,0 Hz, 2 H), 2,09-2,01 (m, 2 H), 1,95-1,83 (m, 2 H), 1,44-1,32 (m, 2 H).  $^{13}C$ -NMR (62,5 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 137,6, 133,6, 123,1, 115,1, 49,9, 32,8, 29,5, 25,5. IR (ATR): 3123, 2929, 2859, 1640, 1440, 1375, 1275, 1214, 1114, 1073, 1028, 994, 950, 911, 785, 702, 638  $cm^{-1}$ . MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 151 (2,  $[M^+]$ ), 122 (34), 108 (32), 94 (35), 82 (81), 67 (44), 54 (100). HRMS: számított  $m/z$   $[C_8H_{13}N_3 + H]^+$ : 152,1182; mért: 152,1184.

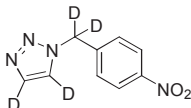


**1-(4-Metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol (82a).**<sup>75</sup> Fehér, szilárd anyag, 49 mg (64%, 0,28 mmol); op. 77-79 °C.  $R_f$  = 0,55 (hexán izomerelegye : etil-acetát 1:1).  $^1H$ -NMR (250 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 7,90 (s, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,60-7,58 (m, 2 H), 7,02-6,96 (m, 2 H), 3,82 (s, 3 H).  $^{13}C$ -NMR (62,5 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 159,7, 134,1, 130,3, 122,1, 121,8, 114,6, 55,5.

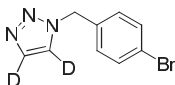
**Általános megjegyzés:** A deuterált minták  $^{13}\text{C}$ -spektrumaiban (C13CPD mérések) a deuterált szerek jelei a protonlecsatolás hiánya miatti felhasadás és a relaxációs idő megnövekedése miatt nem jelennek meg.



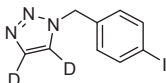
**1-Benzil-1H-1,2,3-triazol-4,5-d2 (73b).** Törféhér, szilárd anyag, 57 mg, (81%, 0,36 mmol); op. 48-50 °C.  $R_f$  = 0,46 (hexán izomerelegy : etil-acetát 1:1).  $^1\text{H}$ -NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,31-7,16 (m, 5 H), 5,49 (s, 2 H). Deutériumtartalom a triazolgyűrűben  $^1\text{H}$ -NMR alapján: 91,4% D (triazol gyűrűhidrogének maradék jelei: 7,63 (s, 0,060 H), 7,41 (s, 0,113 H)).  $^{13}\text{C}$ -NMR (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 134,6, 129,1, 128,7, 128,0, 53,9. IR (ATR): 1495, 1453, 1430, 1310, 1206, 1127, 1074, 1044, 1030, 969, 955, 878, 795, 770, 747, 711, 694, 612  $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 161 (4, [ $\text{M}^+$ ]), 132 (72), 105 (20), 91 (100), 65 (18). HRMS: számított  $m/z$  [ $\text{C}_9\text{H}_7\text{D}_2\text{N}_3 + \text{H}$ ] $^+$ : 162,0995; mért: 162,0997. Di-, mono- és nem deuterált triazolok aránya HRMS alapján: 88:12:0.



**1-(4-Nitrobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4,5-d2 (74b).** Narancsszínű, szilárd anyag, 76 mg, (83%, 0,37 mmol); op. 93-97 °C.  $R_f$  = 0,19 (hexán izomerelegy : etil-acetát 1:1).  $^1\text{H}$ -NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8,31-8,03 (m, 2 H), 7,54-7,22 (m, 2 H). Deutérium-tartalom a triazolgyűrűben  $^1\text{H}$ -NMR alapján: 90,3% D (triazol gyűrűhidrogének maradék jelei: 7,72 (s, 0,066 H), 7,60 (s, 0,128 H)), benzilhelyzetben: 92,6% D (maradék benzil-hidrogének: 5,66 (s, 0,148 H)).  $^{13}\text{C}$ -NMR (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 147,9, 141,6, 128,5, 124,1. IR (ATR): 1680, 1604, 1510, 1345, 1198, 1110, 1012, 951, 894, 855, 800, 774, 718, 624  $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 208 (0, [ $\text{M}^+$ ]), 178 (28), 163 (18), 152 (23), 134 (38), 132 (39), 122 (21), 118 (27), 108 (22), 91 (81), 80 (100), 64 (23). HRMS: számított  $m/z$  [ $\text{C}_9\text{H}_4\text{D}_4\text{N}_4\text{O}_2 + \text{H}$ ] $^+$ : 209,0971; mért: 209,0969. Tetra-, tri- és dideutero triazolok aránya HRMS alapján: 74:23:3. Monodeuterotriazol csak nyomokban volt kimutatható.

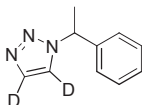


**1-(4-Brómbenzil)-1H-1,2,3-triazol-4,5-d2 (75b).** Fehér, szilárd anyag, 85 mg, (81%, 0,36 mmol); op. 85-87 °C.  $R_f = 0,39$  (hexán izomerelegy : etil-acetát 1:1).  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7,48\text{-}7,44$  (m, 2 H),  $7,12\text{-}7,08$  (m, 2 H),  $5,49$  (s, 2 H). Deutérium-tartalom a triazolgyűrűben  $^1\text{H-NMR}$  alapján: 89,9% D (triazol gyűrűhidrogének maradék jelei:  $7,68$  (s,  $0,041$  H), részben átfedő,  $7,49$  (s,  $0,162$  H)).  $^{13}\text{C-NMR}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 133,7$ ,  $132,1$ ,  $129,5$ ,  $122,7$ ,  $53,1$ . IR (ATR):  $1488$ ,  $1452$ ,  $1429$ ,  $1406$ ,  $1353$ ,  $1228$ ,  $1206$ ,  $1128$ ,  $1070$ ,  $1045$ ,  $1013$ ,  $954$ ,  $878$ ,  $849$ ,  $804$ ,  $782$ ,  $751$ ,  $739$ ,  $674$ ,  $611\text{ cm}^{-1}$ . MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) =  $241$  (6),  $239$  (6,  $[\text{M}^+]$ ),  $212$  (15),  $210$  (14),  $171$  (67),  $169$  (67),  $132$  (100),  $90$  (42),  $89$  (42),  $63$  (18). HRMS: számított  $m/z$   $[\text{C}_9\text{H}_6\text{D}_2\text{BrN}_3 + \text{H}]^+$ :  $240,0100$ ; mért:  $240,0102$ . Di-, mono- és nem deuterált triazolok aránya HRMS alapján: 89:10:1.

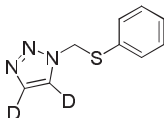


**1-(4-Jódbenzil)-1H-1,2,3-triazol-4,5-d2 (76b).** Fehér, szilárd anyag, 108 mg, (86%, 0,38 mmol); op. 112-114 °C.  $R_f = 0,40$  (hexán izomerelegy : etil-acetát 1:1).  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7,74\text{-}7,56$  (m, 2 H),  $7,03\text{-}6,89$  (m, 2 H),  $5,47$  (s, 2 H), triazol gyűrűhidrogének maradék jelei: közelítőleg  $7,63$ , a pontos kémiai eltolódás és integrál meghatározása átfedés miatt nem lehetséges,  $7,49$  (s,  $0,14$  H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 138,0$ ,  $134,3$ ,  $129,6$ ,  $94,3$ ,  $53,1$ . IR (ATR):  $1483$ ,  $1454$ ,  $1429$ ,  $1400$ ,  $1286$ ,  $1267$ ,  $1203$ ,  $1128$ ,  $1106$ ,  $1046$ ,  $1008$ ,  $952$ ,  $875$ ,  $844$ ,  $809$ ,  $776$ ,  $743$ ,  $734$ ,  $670$ ,  $605\text{ cm}^{-1}$ . MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) =  $287$  (23,  $[\text{M}^+]$ ),  $217$  (72),  $132$  (100),  $90$  (55),  $89$  (48),  $63$  (17). HRMS: számított  $m/z$   $[\text{C}_9\text{H}_6\text{D}_2\text{IN}_3 + \text{H}]^+$ :  $287,9961$ ; mért:  $287,9967$ . Di-, mono- és nem deuterált triazolok aránya HRMS alapján: 84:11:5.

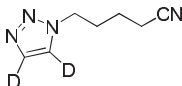




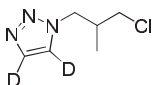
**1-(1-Feniletil)-1H-1,2,3-triazol-4,5-d<sub>2</sub> (77b).** Fehér, szilárd anyag, 66 mg (86%, 0,38 mmol); op. 47-50 °C.  $R_f$  = 0,55 (hexán izomerelegy : etil-acetát 1:1).  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,30-7,18 (m, 5 H), 5,75 (q,  $J$  = 7,3 Hz, 1 H), 1,88 (d,  $J$  = 7,3 Hz, 3 H). Deutériumtartalom a triazolgyűrűben  $^1\text{H-NMR}$  alapján: 92,9% D (triazol gyűrűhidrogének maradék jelei: 7,57 (s, 0,041 H), 7,40 (s, 0,102 H)).  $^{13}\text{C-NMR}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 139,8, 128,8, 128,3, 126,2, 59,8, 21,2. IR (ATR): 2333, 1494, 1455, 1349, 1317, 1205, 1168, 1068, 1039, 1025, 1004, 988, 945, 883, 771, 712, 696, 677, 603  $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 175 (5,  $[\text{M}^+]$ ), 132 (34), 105 (100), 77 (28), 51 (14). HRMS: számított  $m/z$  [ $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{D}_2\text{N}_3 + \text{H}^+$ ]: 176,1151; mért: 176,1151. Di-, mono- és nem deuterált triazolok aránya HRMS alapján: 87:13:0



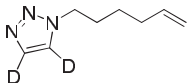
**1-((Feniltio)metil)-1H-1,2,3-triazol-4,5-d<sub>2</sub> (78b).** Színtelen olaj, 58 mg, (68%, 0,30 mmol).  $R_f$  = 0,54 (hexán izomerelegy : etil-acetát 1:1).  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,32-7,26 (m, 5 H), 5,63 (s, 2 H). Deutériumtartalom a triazolgyűrűben  $^1\text{H-NMR}$  alapján: 93,2% D, (triazol gyűrűhidrogének maradék jelei: 7,64 (s, 0,036 H), 7,56 (s, 0,100 H)).  $^{13}\text{C-NMR}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 132,2, 131,7, 129,4, 128,6, 53,6. IR (ATR): 1582, 1472, 1439, 1275, 1214, 1115, 1041, 1024, 948, 897, 864, 782, 741, 690, 601  $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 193 (7,  $[\text{M}^+]$ ), 147 (17), 109 (23), 84 (23), 65 (15), 56 (31). HRMS: számított  $m/z$  [ $\text{C}_9\text{H}_7\text{D}_2\text{N}_3\text{S} + \text{H}^+$ ]: 194,0715; mért: 194,0717. Di-, mono- és nem deuterált triazolok aránya HRMS alapján: 88:11:1.



**5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pentánnitril-4,5-d2 (79b).** Színtelen olaj, 61 mg (91%, 0,40 mmol). <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4,39 (t, *J* = 7,0 Hz, 2 H), 2,34 (t, *J* = 7,0 Hz, 2 H), 2,08-1,96 (m, 2 H), 1,66-1,54 (m, 2 H). Deutériumtartalom a triazolgyűrűben <sup>1</sup>H-NMR alapján: 91,9% D (triazol gyűrűhidrogének maradék jelei: 7,63 (s, 0,047 H), 7,56 (s, 0,116 H)). <sup>13</sup>C-NMR (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 118,8, 48,7, 28,9, 22,1, 16,4. IR (ATR): 2940, 2363, 2246, 1459, 1434, 1362, 1204, 1136, 1045, 947, 879, 783, 740, 607 cm<sup>-1</sup>. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 152 (3, [M<sup>+</sup>]), 123 (16), 96 (23), 84 (33), 55 (100). HRMS: számított *m/z* [C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>D<sub>2</sub>N<sub>4</sub> + H]<sup>+</sup>: 153,1104; mért: 153,1104. Di-, mono- és nem deuterált triazolok aránya HRMS alapján: 80:14:6.

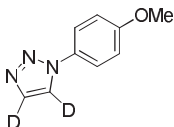


**1-(3-Klór-2-metilpropil)-1*H*-1,2,3-triazol-4,5-d2 (80b).** Sárga olaj, 47 mg (66%, 0,29 mmol). <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4,48-4,30 (m, 2 H), 3,45-3,33 (m, 2 H), 2,58-2,45 (m, 1 H), 1,04 (d, *J* = 7,0 Hz, 3 H). Deutériumtartalom a triazolgyűrűben <sup>1</sup>H-NMR alapján: 94,2% D (triazol gyűrűhidrogének maradék jelei: 7,66 (s, 0,037 H), 7,58 (s, 0,079 H)). <sup>13</sup>C-NMR (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 52,2, 47,2, 36,2, 15,3. IR (ATR): 2969, 2364, 1459, 1384, 1295, 1266, 1205, 1043, 949, 883, 823, 787, 731, 694, 605 cm<sup>-1</sup>. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 161 (7, [M<sup>+</sup>]), 84 (100), 56 (46). HRMS: számított *m/z* [C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>D<sub>2</sub>ClN<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup>: 162,0762; mért: 162,0763. Di-, mono- és nem deuterált triazolok aránya HRMS alapján: 88:9:3



**1-(Hex-5-énil)-1*H*-1,2,3-triazol-4,5-d2 (81b).** Sárga olaj, 47 mg (70%, 0,31 mmol). <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5,80-5,64 (m, 1 H), 5,01-4,92 (m, 2 H), 4,36 (t, *J* = 7,3 Hz, 2 H), 2,10-2,01 (q, 2 H), 1,95-1,83 (m, 2 H), 1,45-1,32 (m, 2 H). Deutériumtartalom a triazolgyűrűben <sup>1</sup>H-NMR alapján: 92,5% D (triazol gyűrűhidrogének maradék jelei: 7,66 (s, 0,043 H), 7,52 (s, 0,107 H)). <sup>13</sup>C-NMR (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 137,6, 115,2, 49,9, 32,8, 29,5, 25,5. IR (ATR): 2929, 2860, 2362, 1641, 1435, 1359, 1204, 1044, 994, 947, 911, 879, 782, 604 cm<sup>-1</sup>. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 153 (2, [M<sup>+</sup>]), 124 (31), 111 (23), 96 (46), 82 (64), 67 (37),

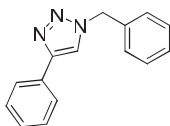
55 (100). HRMS: számított  $m/z$   $[C_8H_{11}D_2N_3 + H]^+$ : 154,1308; mért: 154,1305. Di-, mono- és nem deuterált triazolok aránya HRMS alapján: 79:18:3.



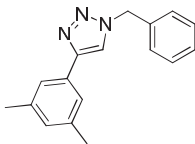
**1-(4-Metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4,5-d<sub>2</sub> (82b).** Fehér, szilárd anyag, 33 mg (42%, 0,19 mmol); op. 77-79 °C.  $R_f$  = 0,55 (hexán izomerelegy : etil-acetát 1:1).  $^1H$ -NMR (250 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 7,64-7,60 (m, 2 H), 7,03-6,98 (m, 2 H), 3,85 (s, 3 H). Deutériumtartalom a triazolgyűrűben  $^1H$ -NMR alapján: 92,7% D (triazol gyűrűhidrogének maradék jelei: 7,91 (s, 0,100 H), 7,81 (s, 0,047 H)).  $^{13}C$ -NMR (62,5 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 159,8, 130,4, 122,3, 114,7, 55,6. IR (ATR): 1612, 1595, 1514, 1458, 1438, 1302, 1249, 1226, 1178, 1112, 1075, 1027, 1011, 997, 936, 833, 812, 774, 694, 605  $cm^{-1}$ . HRMS: számított  $m/z$   $[C_9H_7D_2N_3O + H]^+$ : 178,0944; mért: 178,0941. Di-, mono- és nem deuterált triazolok aránya HRMS alapján: 87:13:1.

## Általános eljárás 4-aryl-1,2,3-triazolok előállítására

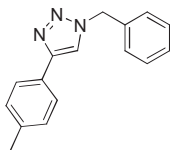
A tetrakisz-trifenilfoszfinopalládium-dikloridot ( $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ , 3,5 mg, 5,0  $\mu\text{mol}$ , 1 mol%) és a réz(I)-jodidot (4,8 mg, 25  $\mu\text{mol}$ , 5 mol%) csavaros kupakkal ellátott 4 ml-es üvegcskébe mértük. Az üvegcskébe etanolt (1 ml) és diizopropiletilamint (140,2  $\mu\text{l}$ , 1,0 mmol, 2 ekv.) mértünk, majd az üvegcskét argonnal öblítettük át. Ezt követően adtuk a reakcióelegyhez a megfelelő arilhalogenidet (0,5 mmol) és legvégül az etiniltrimetilszilánt (76,2  $\mu\text{l}$ , 0,55 mmol, 1,1 ekv.). A reakcióelegyet rendszerint 2-3 órán át szobahőfokon kevertettük, a reakciót gázkromatográfiás vizsgálattal követtük. A Sonogashira-reakció teljes lejátszódása után a megfelelő azidot (0,525 mmol, 1,05 ekv.) több részletben, 5-10 perc alatt, hozzáadtuk a reakcióelegyhez, és további öt percig kevertettük a reakcióelegyet. Ezután kis részletekben, egy óra alatt tetrabutilammónium-fluorid-trihidrát ( $\text{TBAF} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ , 165 mg, 0,525 mmol, 1,05 ekv.) diklórmetánnal (0,5 ml) készült oldatát adagoltuk a reakcióelegyhez, majd a reakcióelegyet egy éjszakán át szobahőfokon kevertettük. Az első lépés (Sonogashira-reakció) végbemenetele után semmiféle óvintézkedést nem tettünk a levegő kizárására. A reakcióelegyet szobahőfokon kevertettük, rendszerint egy éjszakán át. Ha a reakcióelegy gázkromatográfiás analízise nem mutatott elreagálatlan arilacetilént, a reakcióelegyet a következők szerint dolgoztuk fel: csökkentett nyomáson minden illékony komponenst eltávolítottunk, majd a visszamaradt anyagból oszlopkromatográfiával, hexán izomerelegy – etil-acetát eluens alkalmazásával különítettük el a kívánt terméket. Az oldószeranyagokat nagyvákuumban távolítottuk el.



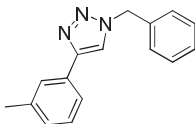
**1-Benzil-4-fenil-1H-1,2,3-triazol (13).** Fehér, szilárd anyag, 82 mg (70%, 0,35 mmol); op. 128–129 °C;  $R_f = 0,42$  (hexán izomerelegy : etil-acetát 3:1).  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7,70\text{--}7,68$  (m, 2 H), 7,57(s, 1 H), 7,37–7,16 (m, 8 H), 5,42 (s, 2 H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 148,0, 134,6, 130,4, 129,0, 128,7, 128,6, 128,0, 127,9, 125,5, 119,5, 54,0$ . MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 235 (9,  $[\text{M}^+]$ ), 206 (52), 180 (11), 130 (9), 116 (100), 104 (18), 91 (98), 89 (43), 77 (11), 65 (28), 63 (20).



**1-Benzil-4-(3,5-dimetilfenil)-1H-1,2,3-triazol (89a).** Fehér, szilárd anyag, 97 mg (74%, 0,37 mmol); op. 125–126 °C;  $R_f = 0,47$  (hexán izomerelegye : etil-acetát 3:1). IR (ATR): 2922, 2854, 1604, 1495, 1445, 1356, 1226, 1049  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7,53$  (s, 1 H), 7,32 (br s, 2 H), 7,25–7,14 (m, 5 H), 6,83 (s, 1 H), 5,39 (s, 2 H), 2,21 (s, 6 H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 148,2$ , 138,1, 134,6, 130,1, 129,6, 128,9, 128,5, 127,8, 123,3, 119,4, 53,9, 21,1. MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 263 (11,  $[\text{M}^+]$ ), 234 (31), 220 (14), 193 (8), 144 (92), 115 (30), 104 (11), 91 (100), 77 (10), 65 (24). HRMS: számított  $m/z$   $[\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3 + \text{H}]^+$ : 264,1495; mért: 264,1497.

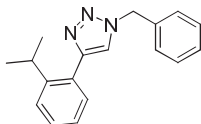


**1-Benzil-4-p-tolil-1H-1,2,3-triazol (89b).** Fehér, szilárd anyag, 94 mg (76%, 0,38 mmol); op. 155–157 °C;  $R_f = 0,42$  (hexán izomerelegye : etil-acetát 3:1).  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7,62$ –7,55 (m, 2 H), 7,53 (s, 1 H), 7,27–7,17 (m, 5 H), 7,13–7,06 (m, 2 H), 5,43 (s, 2 H), 2,25 (s, 3 H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 148,1$ , 137,8, 134,7, 129,4, 129,0, 128,6, 127,9, 127,6, 125,5, 119,1, 54,0, 21,2. MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 249 (11,  $[\text{M}^+]$ ), 220 (52), 206 (15), 179 (16), 130 (100), 115 (15), 103 (25), 91 (93), 77 (27), 65 (26).

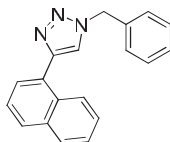


**1-Benzil-4-m-tolil-1H-1,2,3-triazol (89c).** Fehér, szilárd anyag, 94 mg (76%, 0,38 mmol); op. 144–146 °C;  $R_f = 0,44$  (hexán izomerelegye : etil-acetát 3:1).  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7,57$  (br s, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,51–7,45 (m, 1 H), 7,30–7,16 (m, 6 H), 7,07–7,01 (m, 1 H), 5,47 (s, 2 H), 2,28 (s, 3 H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 148,3$ , 138,4, 134,7, 130,3,

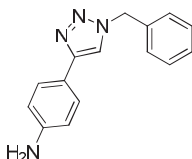
129,1, 128,9, 128,7, 128,6, 128,0, 126,3, 122,7, 119,4, 54,1, 21,3. MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 249 (11,  $[M^+]$ ), 220 (40), 206 (9), 179 (11), 130 (100), 115 (12), 103 (18), 91 (94), 77 (26), 65 (24).



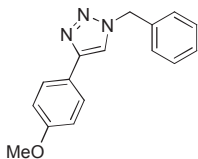
**1-Benzil-4-(2'-izopropilfenil)-1H-1,2,3-triazol (89d).** Fehér, szilárd anyag, 90 mg (65%, 0,32 mmol); op. 74–75 °C;  $R_f$  = 0,55 (hexán izomerelegye : etil-acetát 3:1). IR (ATR): 3134, 3064, 3031, 2962, 2867, 1497, 1482, 1456, 1344, 1210, 1030  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,52 (s, 1 H), 7,46–7,30 (m, 8 H), 7,24–7,17 (m, 1 H), 5,60 (s, 2 H), 3,38 (sept,  $J$  = 6,9 Hz, 1 H), 1,22(d,  $J$  = 6,9 Hz, 6 H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 147,6, 147,0, 134,7, 129,9, 129,0, 128,9, 128,6, 128,6, 127,9, 125,6, 125,5, 121,8, 54,0, 29,2, 23,9. MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 277 (9,  $[M^+]$ ), 234 (5), 206 (12), 158 (18), 143 (11), 131 (15), 115 (24), 104 (3), 91 (100), 77 (6), 65 (15), 51 (4). HRMS: számított  $m/z$   $[\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3 + \text{H}]^+$ : 278,1652; mért: 278,1655.



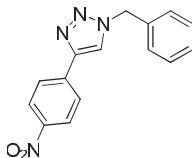
**1-Benzil-4-(naft-1-il)-1H-1,2,3-triazol (89e).** Fehér, szilárd anyag, 78 mg (0,27 mmol, 55%); op. 74–75 °C;  $R_f$  = 0,36 (hexán izomerelegye : etil-acetát 3:1). IR (ATR): 3132, 3050, 2930, 1592, 1497, 1455, 1348, 1218, 1049  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8,25–8,18 (m, 1 H), 7,71–7,65 (m, 2 H), 7,53 (s, 1 H), 7,51–7,47 (m, 1 H), 7,34–7,27 (m, 3 H), 7,21–7,13 (m, 5 H), 5,42 (s, 2 H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 147,2, 134,6, 133,7, 130,9, 129,0, 128,7, 128,6, 128,3, 128,0, 127,9, 127,1, 126,5, 125,8, 125,3, 125,2, 122,4, 54,1. MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 285 (15,  $[M^+]$ ), 256 (84), 229 (16), 180 (8), 166 (85), 152 (22), 139 (65), 91 (100), 77 (6), 65 (25). HRMS: számított  $m/z$   $[\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3 + \text{H}]^+$ : 286,1339; mért: 286,1342.



**4-(1-Benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)anilin (89f).** Fehér, szilárd anyag, 87 mg (0,35 mmol, 70%); op. 182–185 °C (boml.);  $R_f$  = 0,34 (hexán izomerelegye : etil-acetát 1:1).  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,62–7,56 (m, 2 H), 7,52 (s, 1 H), 7,41–7,27 (m, 5 H), 6,73–6,68 (m, 2 H), 5,55 (s, 2 H), 3,74 (br s, 2 H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 146,5, 134,9, 129,1, 128,7, 128,0, 126,9, 126,1, 121,1, 118,1, 115,2, 54,1. MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 250 (22,  $[\text{M}^+]$ ), 221 (100), 194 (50), 145 (25), 131 (60), 117 (14), 104 (47), 91 (55), 77 (29), 65 (23).

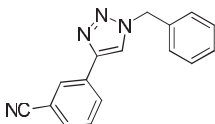


**1-Benzil-4-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol (89g).** Fehér, szilárd anyag, 75 mg (57%, 0,285 mmol); op. 144–146 °C;  $R_f$  = 0,26 (hexán izomerelegye : etil-acetát 3:1).  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,66–7,59 (m, 2 H), 7,49 (s, 1 H), 7,30–7,16 (m, 5 H), 6,86–6,81 (m, 2 H), 5,43 (s, 2 H), 3,71 (s, 3 H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 159,5, 147,9, 134,7, 129,0, 128,6, 127,9, 126,9, 123,2, 118,7, 114,1, 55,2, 54,0. MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 265 (18,  $[\text{M}^+]$ ), 236 (92), 222 (18), 209 (20), 193 (13), 179 (18), 160 (12), 146 (88), 119 (38), 103 (15), 91 (100), 76 (29), 65 (37).

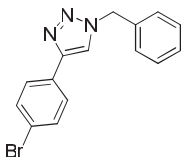


**1-Benzil-4-(4-nitrofenil)-1H-1,2,3-triazol (89h).** Narancsszínű, szilárd anyag, 45 mg (32%, 0,16 mmol); op. 167–169 °C;  $R_f$  = 0,26 (hexán izomerelegye : etil-acetát 3:1).  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8,28–8,23 (m, 2 H), 7,99–7,94 (m, 2 H), 7,81 (s, 1 H), 7,42–7,31 (m, 5 H), 5,61 (s, 2 H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 147,3, 146,0, 136,8, 134,1, 129,3, 129,0,

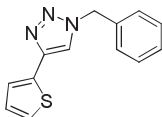
128,2, 126,1, 124,2, 120,9, 54,4. MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 280 (8,  $[M^+]$ ), 251 (23), 205 (12), 178 (9), 161 (35), 115 (18), 104 (18), 91 (100), 65 (23).



**3-(1-Benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)benzonitril (89i).** Fehér, szilárd anyag, 81 mg (62%, 0,31 mmol); op. 109–110 °C;  $R_f$  = 0,23 (hexán izomerelegye : etil-acetát 3:1). IR (ATR): 3122, 2923, 2226, 1670, 1607, 1450, 1228, 1048  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8,04–8,00 (m, 2 H), 7,79 (s, 1 H), 7,61–7,28 (m, 7 H), 5,57 (s, 2 H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 145,8, 134,2, 131,8, 131,2, 129,6, 129,5, 129,1, 128,9, 128,8, 128,0, 120,2, 118,4, 112,8, 54,2. MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 260 (7,  $[M^+]$ ), 231 (34), 204 (12), 141 (70), 114 (26), 104 (18), 91 (100), 77 (8), 65 (27). HRMS: számított  $m/z$   $[\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_4 + \text{H}]^+$ : 261,1135; mért: 261,1140.



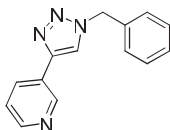
**1-Benzil-4-(4'-brómfenil)-1H-1,2,3-triazol (89j).** Fehér, szilárd anyag, 94 mg (60%, 0,30 mmol); op. 147–148 °C;  $R_f$  = 0,42 (hexán izomerelegye : etil-acetát 3:1).  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,68–7,63 (m, 3 H), 7,53–7,47 (m, 2 H), 7,41–7,35 (m, 3 H), 7,32–7,28 (m, 2 H), 5,55 (s, 2 H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 147,1, 134,4, 131,9, 129,4, 129,1, 128,8, 128,0, 127,1, 121,9, 119,5, 54,2. MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 315 (5,  $[M^+]$ ), 286 (17), 206 (18), 194 (40), 179 (20), 167 (10), 115 (13), 104 (14), 91 (100), 75 (8), 65 (26).



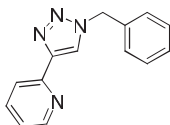
**1-Benzil-4-(tien-2-il)-1H-1,2,3-triazol (89k).** Fehér, szilárd anyag, 65 mg (54%, 0,27 mmol); op. 120–122 °C;  $R_f$  = 0,37 (hexán izomerelegye : etil-acetát 3:1).  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,49 (s, 1 H), 7,29–7,14 (m, 7 H), 6,94–6,91 (m, 1 H), 5,42 (s, 2 H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 143,1, 134,4, 132,8, 129,0, 128,7, 127,9, 127,5, 124,9, 124,0, 119,0, 54,1. MS (EI,



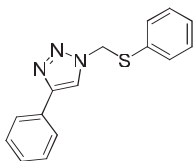
70 eV):  $m/z$  (%) = 241 (18,  $[M^+]$ ), 212 (100), 185 (34), 122 (50), 95 (20), 91 (89), 69 (26), 65 (32).



**3-(1-Benzil-1H-1,2,3-triazol-4-yl)piridin (89l).** Fehér, szilárd anyag, 75 mg (63%, 0,32 mmol); op. 100–102 °C;  $R_f$  = 0,42 (etil-acetát).  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8,93 (s, 1 H), 8,50 (d,  $J$  = 4,7 Hz, 1 H), 8,11 (d,  $J$  = 7,9 Hz, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,35–7,28 (m, 6 H), 5,55 (s, 2 H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 149,0, 146,8, 144,9, 134,3, 132,8, 129,0, 128,7, 127,9, 126,5, 123,5, 119,9, 54,2. MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 236 (9,  $[M^+]$ ), 207 (35), 180 (15), 166 (8), 130 (14), 117 (67), 104 (15), 91 (100), 77 (8), 65 (25), 63 (25).

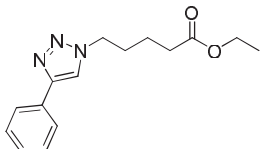


**2-(1-Benzil-1H-1,2,3-triazol-4-yl)piridin (89m).** Fehér, szilárd anyag, 63 mg (53%, 0,27 mmol); op. 112–113 °C;  $R_f$  = 0,34 (hexán izomerelegye : etil-acetát 1:1).  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8,45 (d,  $J$  = 4,8 Hz, 1 H), 8,09 (d,  $J$  = 7,9 Hz, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,71–7,64 (m, 1 H), 7,30–7,24 (m, 5 H), 7,14–7,09 (m, 1 H), 5,49 (s, 2 H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 150,1, 149,2, 148,6, 136,8, 134,3, 129,1, 128,7, 128,2, 122,8, 121,9, 120,1, 54,3. MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 236 (5,  $[M^+]$ ), 207 (69), 180 (12), 130 (5), 117 (41), 104 (11), 91 (100), 78 (9), 65 (24), 51 (9).

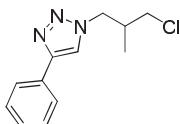


**4-Fenil-1-[(feniltio)metil]-1H-1,2,3-triazol (89n).** Fehér, szilárd anyag, 103 mg (77%, 0,385 mmol); op. 92–94 °C;  $R_f$  = 0,42 (hexán izomerelegye : etil-acetát 3:1).  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,68–7,65 (m, 3 H), 7,32–7,12 (m, 8 H), 5,50 (s, 2 H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (62,5 MHz,

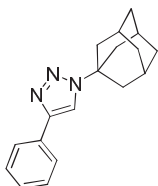
CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 148,0, 132,1, 131,8, 130,2, 129,3, 128,7, 128,5, 128,1, 125,5, 119,0, 53,7. MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 267 (8, [M<sup>+</sup>]), 238 (35), 130 (100), 123(18), 116 (15), 109 (29), 103 (69), 77 (55), 65 (18).



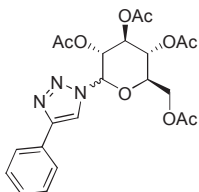
**Etil 5-(4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pentanoát (89o).** Fehér, szilárd anyag, 79 mg (58%, 0,29 mmol); op. 53–54 °C;  $R_f$  = 0,61 (hexán izomerelegye : etil-acetát 1:1). IR (ATR): 3122, 2933, 1729, 1463, 1378, 1331, 1254, 1186 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7,75–7,70 (m, 3 H), 7,36–7,20 (m, 3 H), 4,30 (t,  $J$  = 7,1 Hz, 2 H), 4,02 (q,  $J$  = 7,1 Hz, 2 H), 2,25 (t,  $J$  = 7,3 Hz, 2 H), 1,95–1,83 (m, 2 H), 1,64–1,52 (m, 2 H), 1,15 (t,  $J$  = 7,1 Hz, 3 H). <sup>13</sup>C-NMR (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 172,8, 147,6, 130,5, 128,6, 127,9, 125,5, 119,5, 60,3, 49,8, 33,2, 29,4, 21,6, 14,0. MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 273 (26, [M<sup>+</sup>]), 228 (11), 200 (100), 172(15), 158 (27), 144 (42), 129 (60), 116 (91), 101 (73), 89 (66), 85 (52), 77 (37), 63 (24), 55 (76). HRMS: számított  $m/z$  [C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup>: 274,1550; mért: 274,1556.



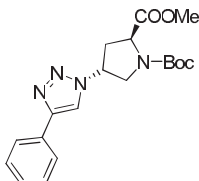
**1-(3-Klór-2-metilpropil)-4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol (89p).** Fehér, szilárd anyag, 81 mg (69%, 0,34 mmol); op. 43–44 °C;  $R_f$  = 0,39 (hexán izomerelegye : etil-acetát 3:1). IR (ATR): 3121, 2975, 1483, 1464, 1436, 1277, 1222, 1079, 1042 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7,85–7,81 (m, 2 H), 7,80 (s, 1 H), 7,49–7,29 (m, 3 H), 4,49–4,32 (m, 2 H), 3,45 (d,  $J$  = 5,1 Hz, 2 H), 2,63–2,50 (m, 1 H), 1,08 (d,  $J$  = 6,8 Hz, 3 H). <sup>13</sup>C-NMR (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 147,5, 130,4, 128,8, 128,1, 125,6, 120,4, 52,4, 47,3, 36,1, 15,4. MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 235 (9, [M<sup>+</sup>]), 172 (13), 158 (6), 145 (6), 130 (47), 117 (100), 103 (41), 89 (31), 77 (24), 63 (21), 55 (25). HRMS: számított  $m/z$  [C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup>: 236,0949; mért: 236,0951.



**1-(1-Adamantil)-4-fenil-1H-1,2,3-triazol (89q).** Fehér, szilárd anyag, 33 mg (24%, 0,12 mmol); op. 203–204 °C (boml.);  $R_f$  = 0,57 (hexán izomerelegy : etil-acetát 3:1).  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,75–7,79 (m, 3 H), 7,19–7,36 (m, 3 H), 2,21 (br s, 9 H), 1,73 (br s, 6 H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 146,7, 131,1, 128,7, 127,8, 125,6, 116,0, 59,5, 43,0, 35,9, 29,4. MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 279 (9,  $[\text{M}^+]$ ), 223 (12), 181 (8), 135 (100), 116 (20), 102 (15), 93 (31), 79 (36), 67 (12).



**4-Fenil-1-(2',3',4',6'-tetra-O-acetil-D-glükopiranozil)-1H-1,2,3-triazol (89r).** Fehér, szilárd anyag, 128 mg (54%, 0,27 mmol); op. 213–214 °C (boml.);  $R_f$  = 0,61 (hexán izomerelegy : etil-acetát 1:1).  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8,01 (s, 1 H), 7,85–7,81 (m, 2 H), 7,47–7,30 (m, 3 H), 5,94 (d,  $J$  = 9,0 Hz, 1 H), 5,48 (ddd,  $J$  = 9,3, 21,8 Hz, 2 H), 5,27 (t,  $J$  = 9,5 Hz, 1 H), 4,33 (dd,  $J$  = 5,1, 12,6 Hz, 1 H), 4,15 (dd,  $J$  = 2,1, 12,6 Hz, 1 H), 4,07–4,00 (m, 1 H), 2,073, 2,067 (átfedő szingulettek, 6 H), 2,03 (s, 3 H), 1,87 (s, 3 H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 170,4, 169,8, 169,3, 168,9, 148,4, 129,9, 128,8, 128,5, 125,9, 117,7, 85,8, 75,1, 72,7, 70,2, 67,7, 61,5, 20,6, 20,5, 20,4, 20,1.



**(4*R*)-*N*-*tert*-butoxikarbonil-4-(4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-prolin metilészter**

**(89s).** Fehér, szilárd anyag, 113 mg, (61%, 0,30 mmol); op. 95–96 °C;  $R_f = 0,39$  (hexán izomerelegy : etil-acetát 3:1). IR (ATR): 3134, 2976, 1747, 1696, 1394, 1366, 1205, 1155, 1119, 1028  $\text{cm}^{-1}$ . Pirrolidin gyűrűkonformerek egyensúlya figyelhető meg 25 °C-on:  $^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7,94$  (s, 1 H), 7,79 (d,  $J = 7,5$  Hz, 2 H), 7,39 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2 H), 7,30 (t,  $J = 7,1$  Hz, 1 H), 5,25–5,15 (m, 1 H), 4,55–4,38 (m, 1 H), 4,20–4,12 (m, 1 H), 3,97–3,83 (m, 1H), 3,72–3,64 (m, 3 H), 2,98–2,90 (m, 1 H), 2,70–2,50 (br m, 1 H), 1,46, 1,42 (átfedő szingulettek, 9 H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 172,0$ , 153,7, 153,2, 148,0, 130,2, 128,7, 128,2, 125,6, 118,4, 118,2, 80,9, 58,0, 57,6, 57,3, 57,2, 52,4, 52,2, 51,6, 51,1, 36,2, 35,3, 28,2, 28,1. HRMS: számított  $m/z$  [ $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4 + \text{H}$ ] $^+$ : 373,1870; mért: 373,1870.

## 6. Rövidítések jegyzéke

BINAP	1,1'-bi-2-naftol
Bn	benzil
CuAAC	réz(I)katalizált azid-alkin cikloaddició (Copper(I)-catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition)
Cp	ciklopentadienil-csoport
Cp*	pentametil-ciklopentadienil-csoport
CPD	Composite Pulse Decoupling mérés technika
Cy	ciklohexil-csoport
DCM	diklórmétán
DIPA	diizopropiletilamin
dppe	1,2-bisz(difenilfoszfino)etán
dppp	1,3-bisz(difenilfoszfino)propán
dppb	1,4-bisz(difenilfoszfino)bután
E	elektrofil
GC-MS	gázkromatográffal csatolt tömegspektrométer
HRMS	nagyhatékonyságú tömegspektrometria (High Resolution Mass Spectrometry)
iPr	izopropil
NBD	norbornadién
NHC	nitrogéntartalmú heterociklusos karbén
NMR	mágneses magrezonancia spektroszkópia
PG	védőcsoport (protecting group)
TBAF	tetrabutylammónium-fluorid
TBTA	<i>tris</i> (benziltriazoilmetil)-amin
TEA	triethylamin
Tf	trifluormetánszulfonil-csoport
TMS	trimetilszilil
Xantphos	4,5-bisz(difenilfoszfino)-9,9-dimetilxantén
XPhos	2-diciklohexilfoszfano-2',4',6'-triizopropilbifenil

## 7. Irodalomjegyzék

- <sup>1</sup> Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004.
- <sup>2</sup> Huisgen, R. in *1,3-Dipolar Cycloadditional Chemistry*; Padwa, A., Ed.; Wiley: New York, **1984**.
- <sup>3</sup> Sai Sudhir, V.; Phani Kumar, N. Y.; Nasir Baig, R. B.; Chandrasekaran, S. *J. Org. Chem.* **2009**, 7588.
- <sup>4</sup> Agard, N. J.; Prescher, J. A.; Bertozzi, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 15046.
- <sup>5</sup> Chan, D. C. M.; Laughton, C. A.; Quenner, S. F.; Stevens, M. F. G. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *9*, 3001.
- <sup>6</sup> Lermontov, S. A.; Shkavrov, S. V.; Pushin, A. N. *J. Fluor. Chem.* **2000**, *105*, 141.
- <sup>7</sup> Montecvecchi, P. C.; Navacchia, M. L.; Spagnolo, P. *Eur. J. Org. Chem.*, **1998**, 1219.
- <sup>8</sup> Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V. V.; Noodleman, L.; K. B. Sharpless, Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *1*, 210.
- <sup>9</sup> Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596.
- <sup>10</sup> Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057.
- <sup>11</sup> Moses, E. J.; Moorhouse, A. D. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1249.
- <sup>12</sup> Juriček, M.; Kouwer, P. H. J.; Rehák, J.; Sly, J.; Rowan, A. E. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 21.
- <sup>13</sup> Linder, J.; Blake, A. J.; Moody, C. J. *Org. & Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3908.
- <sup>14</sup> Hansen, S. G.; Jensen, H. H. *Synlett*, **2009**, *20*, 3275.
- <sup>15</sup> Kumar, R. S. C.; Reedy, G. V.; Shankaraiah, G.; Babu, K. S.; Rao, J. M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 1114.
- <sup>16</sup> Saito, Y.; Takahashi, S.; Azer, N.; Eldefrawi, A. T.; Eldefrawi, M. E.; Takahata, H. *Heterocycles* **2009**, *79*, 1043.
- <sup>17</sup> Kiss, L.; Forró, E.; Sillanpää, R.; Fülöp, F. *Synthesis* **2010**, 153.
- <sup>18</sup> Zhu, B-H.; Zheng, J-C.; Yu, C-B.; Sun, X-L.; Zhou, Y-G.; Shen, Q.; Tang, Y. *Org. Lett.* **2010**, *3*, 504.
- <sup>19</sup> Klein, M.; Krainz, K.; Redwan, I. N.; Dinér, P.; Grötl, M. *Molecules* **2009**, *14*, 5124.
- <sup>20</sup> Bakunov, S. A.; Bakunova, S. M.; Wenzler, T.; Ghebru, M.; Werbovets, K. A.; Brun, R.; Tidwell, R. R. *J. Med. Chem.* **2010**, 254.
- <sup>21</sup> Lee, S.; Hua, Y.; Park, H.; Flood, A. H. *Org. Lett.* **2010**, *9*, 2100.
- <sup>22</sup> Tao, C-Z; Cui, X.; Li, J.; Liu, A-X.; Liu, L.; Guo, Q-X. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *20*, 3525.

- 
- <sup>23</sup> Li, C.; Henry, E.; Mani, N. K.; Tang, J.; Brochon, J.-C.; Deprez, E.; Xie, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2395.
- <sup>24</sup> Camp, C.; Dorbes, S.; Picard, C.; Benoist, E. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 1979.
- <sup>25</sup> Bock, V. D.; Speijer, D.; Hiemstra, H.; van Maarseveen, J. H. *Org. Biomol. Chem.*, **2007**, *5*, 971.
- <sup>26</sup> Marmuse, L.; Nepogodiev, S. A.; Field, R. A. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2225.
- <sup>27</sup> Helms, B.; Mynar, J. L.; Hawker, C. J.; Fréchet, J. M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15020.
- <sup>28</sup> Gallardo, H.; Ely, F.; Bortoluzzi, A. J.; Conte, G. *Liq. Cryst.* **2005**, *32*, 667.
- <sup>29</sup> Bock, V. D.; Hiemstra, H.; van Maarseveen, J. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 51.
- <sup>30</sup> Alvarez, R.; Velazquez, S.; San-Felix, A.; Aquaro, S.; De Clercq, E.; Perno, C. -F.; Karlsson, A.; Balzarini, J.; Camarasa, M. J. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 4185.
- <sup>31</sup> Genin, M. J.; Allwine, D. A.; Anderson, D. J.; Barbachyn, M. R.; Emmert, D. E.; Garmon, S. E.; Graber, D. R.; Grega, K. C.; Hester, J. B.; Hutchinson, D. K.; Morris, J.; Reischer, R. J.; Ford, C. W.; Zurenko, G. E.; Hamel, J. C.; Schaadt, R. D.; Stapert, D.; Yagi, B. H. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 953.
- <sup>32</sup> Tanaka, M.; Yamazaki, T.; Kajitani, M. *Eur. Pat.* 158494, **1985**.
- <sup>33</sup> Best, M. D. *Biochemistry* **2009**, *48*, 6571.
- <sup>34</sup> Rodionov, V. O.; Fokin, V. V.; Finn M. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2210.
- <sup>35</sup> Wang, Q.; Chan, T. R.; Hilgraf, R.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B.; Finn, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3192.
- <sup>36</sup> Candelon, N.; Lastécouères, D.; Diallo, A. K.; Aranzaes, J. R.; Astruc, D.; Vincent, J.-M. *Chem. Commun.* **2008**, 741.
- <sup>37</sup> Chan, T. R.; Hilgraf, R.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2853.
- <sup>38</sup> Rodionov, V. O.; Presolski, S. I.; Gardiner, S.; Lim Y.-H.; Finn M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12696.
- <sup>39</sup> Diez-González, S.; Correa, A.; Cavallo, L.; Nolan, S. P. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 7558.
- <sup>40</sup> Gonda, Zs.; Novák, Z. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 726.
- <sup>41</sup> Wang, Z.-X.; Zhao, Z.-G. *J. Het. Chem.* **2007**, *1*, 89.
- <sup>42</sup> Beckmann, H. S. G.; Wittmann, V. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1.
- <sup>43</sup> L'Abbe, G.; Bestmann, H. J. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *2*, 63.
- <sup>44</sup> Krasinski, A.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1237.

- 
- <sup>45</sup> Zhang, L.; Chen, X.; Xue, P.; Sun, H. H. Y.; Williams, I. D.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; Jia, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15998.
- <sup>46</sup> Pokhodylo, N. T.; Teslenko, Yu. O.; Matiyhuk, V. S.; Obushak, M. D. *Synthesis* **2009**, *16*, 2741.
- <sup>47</sup> Jarowski, P. D.; Wu, Y.-L.; Schweizer, W. B.; Diederich, F. *Org. Lett.* **2008**, 3347.
- <sup>48</sup> Kwok, S. W.; Fotsing, R. J.; Fraser, R. J.; Rodionov, V. O.; Fokin, V. V. *Org. Lett.* **2010**, 4217.
- <sup>49</sup> Halford, B.; *Chemical and Engineering News* **2010**, *88*, 7.
- <sup>50</sup> Chinchilla, R.; Nájera, C. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874.
- <sup>51</sup> Old, D. W.; Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9722.
- <sup>52</sup> Huang, H.; Liu, H.; Jiang, H.; Chen, K. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6037.
- <sup>53</sup> Roglans, A.; Pla-Quintana, A.; Moreno-Mañas, M. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4622.
- <sup>54</sup> Chen, H.; Huang, Z.; Hu, X.; Tang, G.; Xu, P.; Zhao, Y.; Cheng, C.-H. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2338.
- <sup>55</sup> Quasdorf, K. W.; Riener, M.; Petrova, K. V.; Garg, N. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 17748.
- <sup>56</sup> Amatore, C.; Jutand, A.; M'Barki, M. A. *Organometallics*, **1992**, *11*, 3009.
- <sup>57</sup> Novák, Z.; Szabó, A.; Répási, J.; Kotschy, A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3327.
- <sup>58</sup> Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4467.
- <sup>59</sup> Stephens, R. D.; Castro, C. E. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 3313.
- <sup>60</sup> Marsden, J. A.; Haley, M. M. in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2nd Edition, de Meijere, A.; Diederich, F., Ed., Wiley: Weinheim, **2004**, vol. 1, 322.
- <sup>61</sup> Anderson, K. W.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 6329.
- <sup>62</sup> Liang, B.; Dai, M.; Chen, J.; Yang, Z. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 391.
- <sup>63</sup> Thathagar, M. B.; Beckers, J.; Rothenberg, G. *Green Chem.* **2004**, *6*, 215.
- <sup>64</sup> Monnier, F.; Turtaut, F.; Duroure, L.; Taillefer, M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3203.
- <sup>65</sup> Buchwald, S. L.; Bolm, C. *Angew. Chem.* **2009**, 5694.
- <sup>66</sup> Gonda, Zs.; Tolnai, G. L.; Novák, Z. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11822.
- <sup>67</sup> Cary, J. M.; Moore, J. S. *Org. Lett.* **2002**, 4663.
- <sup>68</sup> Novák, Z.; Nemes, P.; Kotschy, A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4917.
- <sup>69</sup> Jiang, Y.; Kuang, C.; Yang, Q. *Synlett* **2009**, 3163.
- <sup>70</sup> Wu, L.-Y.; Xie, Y.-X.; Chen, Z.-S.; Niu, Y.-N. Liang, Y.-M. *Synlett*, **2009**, 1453.
- <sup>71</sup> Chuprakov, S.; Chernyak, N.; Dudnik, A. S.; Gevorgyan, V. *Org. Lett.* **2007**, 2333.



- 
- <sup>72</sup> Biagi, G.; Livi, O.; Scartoni, V.; Verugi, E. *Il Farmaco, Edizione Scientifica*, **1988**, 597.
- <sup>73</sup> Hansen, S. G.; Jensen, H. H. *Synlett*, **2009**, 3275.
- <sup>74</sup> Wu, L.-Y.; Xie, Y.-X.; Chen, Z.-S.; Niu, Y.-N. Liang, Y.-M. *Synlett*, **2009**, 1453.
- <sup>75</sup> Fletcher, J. T.; Walz, S. E.; Keeney, M. E. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 7030.

## Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozom Kele Péternek és Novák Zoltánnak mindazért az időért, energiáért, amit doktori munkám szakmai irányításának szenteltek és köszönöm nekik mindazt a biztatást, amivel átsegítettek a kutatómunkával együtt járó nehéz pillanatokon. Külön köszönettel tartozom Kotschy Andrásnak, akinek kutatócsoportjához egyetemi hallgatóként csatlakozva megszerezhettem a kellő szakmai alapokat.

Köszönet illeti Gonda Zsombort, akivel közös munka eredményeként értük el a doktori értekezésben ismertetett eredmények egy részét.

Segítségükért, támogatásukért hálával tartozom minden volt kollégámnak, akikkel az egyetemen eltöltött évek alatt együtt dolgoztam: Bíró Andrea Beatrix, Borsodiné Komáromi Anna, Bostai Beatrix, Cserép Gergely, Csékei Márton, Dénes Júlia, Faragó János, Herner András, Kovács Szabolcs, Kun Vilibald, Májer Ferenc, Nagy András, Nagy Krisztina, Nagy Tibor Zsigmond, Paczal Attila, Radics Gábor, Szabó Fruzsina, Tolnai Gergely László, Turos Lajos, Varga Balázs.

Szeretném köszönetemet kifejezni mindazoknak, akik az elmúlt évek során segítséget nyújtottak munkámhoz: Béni Szabolcs, Csámpai Antal, Eke Zsuzsanna, Jalsovszky István, Kende Anikó, Kovácsné Juhász Éva, Magyarfalvi Gábor, Nász Szilárd, Rábai József, Rohonczy János, Sohár Pál, Szepes László, Tarczay György, Torkos Kornél, Tölgyesi László.

Végül, de nem utolsó sorban, köszönetemet fejezem ki családomnak. Szeretetük és támogatásuk nélkül nem készülhetett volna el ez a dolgozat.